

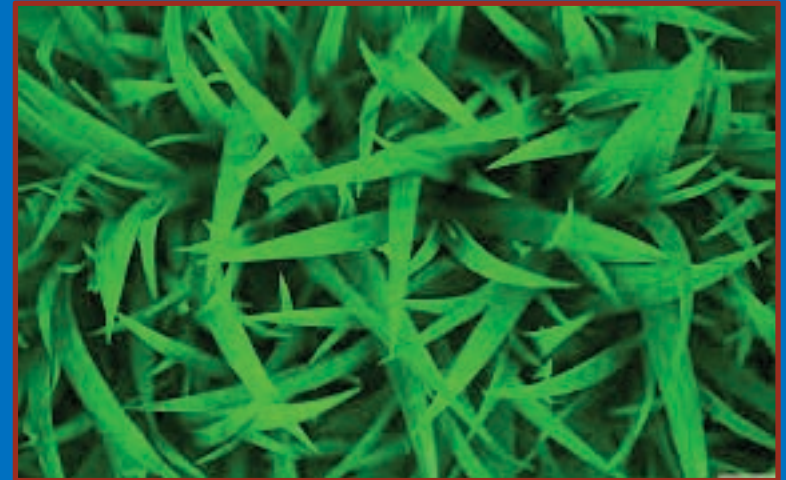
CARBOIDRATOS E GLICOBIOLOGIA

25-AGO-2017

QBQ 0230– Biologia Noturno

Carboidratos

- Os carboidratos são as biomoléculas mais abundantes na terra.
- Todos os anos, organismos fotossintéticos transformam mais de 100 bilhões de toneladas de CO_2 e H_2O em celulose e outros carboidratos de plantas.

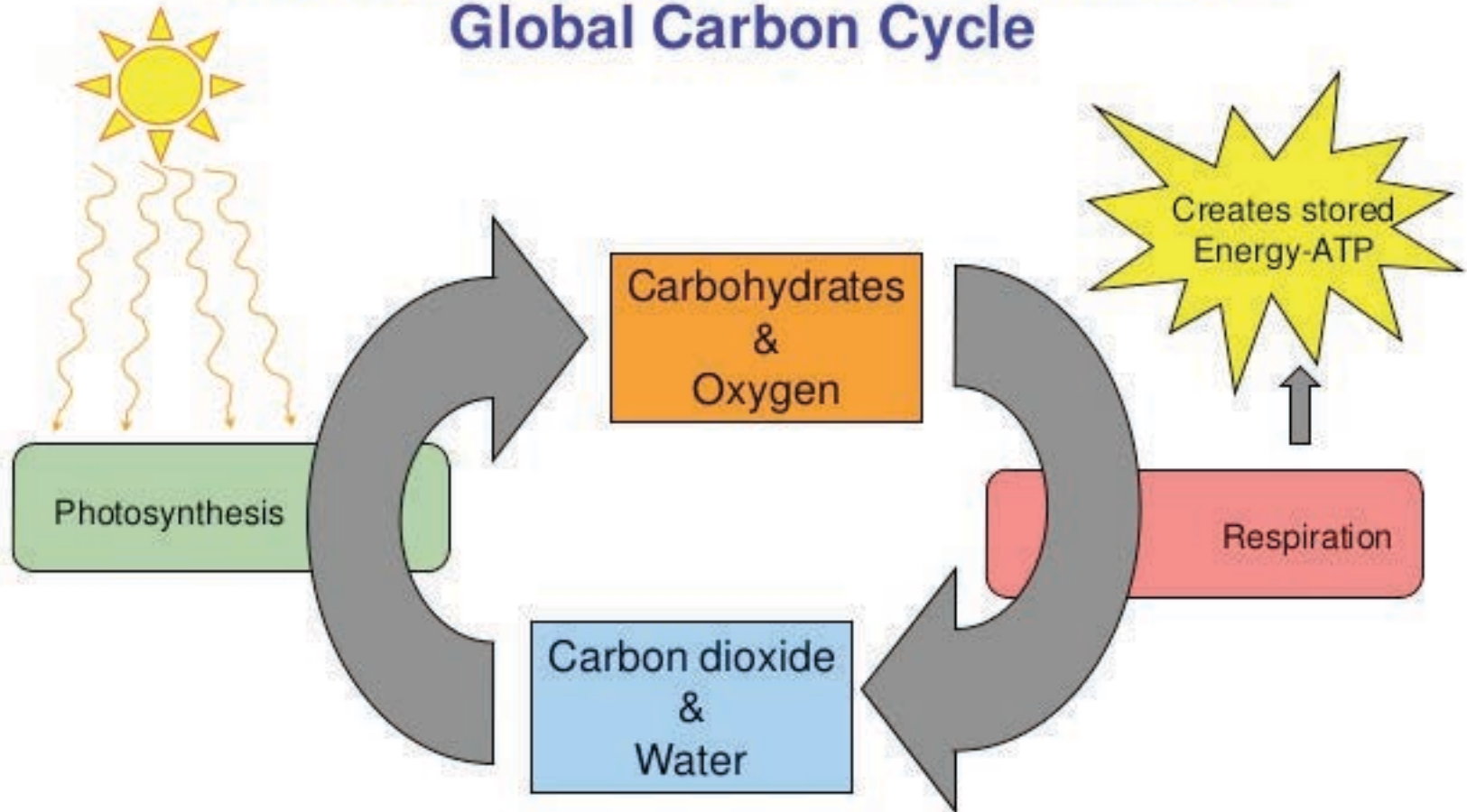


Carboidratos

- Amido e açúcar (sacarose) são exemplos de carboidratos
- São produtos alimentícios indispensáveis na nossa alimentação
- A oxidação de carboidratos (em CO_2 e H_2O) é o processo central no metabolismo energético de organismos não fotossintéticos



Photosynthesis and Respiration in the Global Carbon Cycle



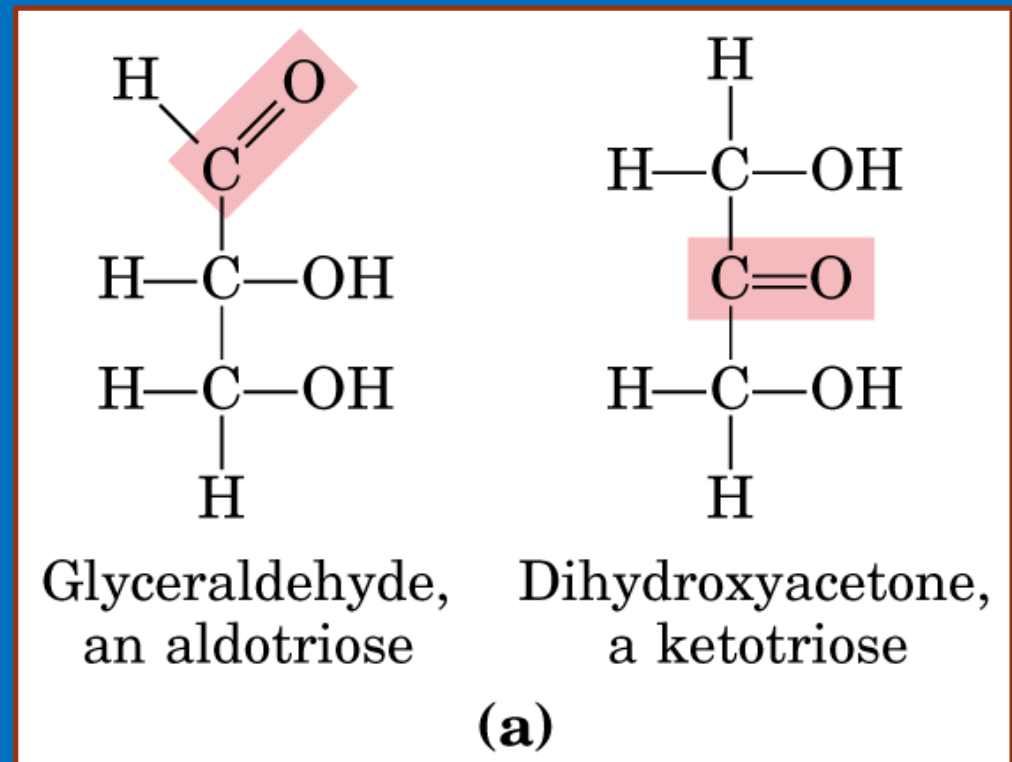
Carboidratos

- Um característica importante é que carboidratos podem formar longas cadeias poliméricas.
- Estes carboidratos complexos servem, por exemplo, como elemento de sustentação e resistência da parede bacteriana e de plantas.
- São ainda elementos essenciais do tecido conjuntivo de animais, e servem como lubrificantes das juntas ósseas.



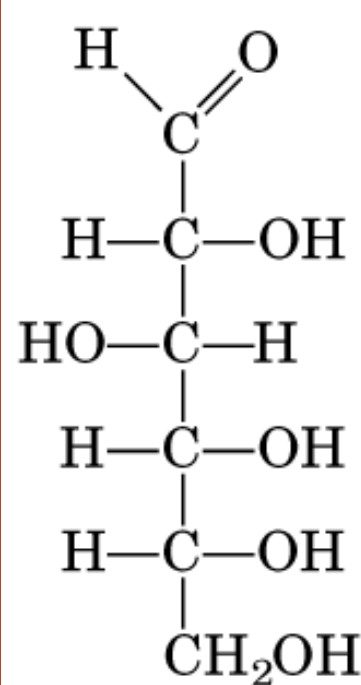
O que são carboidratos?

- Carboidratos (hidratos de carbono) são polihidroxi aldeídos ou polihidroxi cetonas.
- Muitos deles têm como fórmula geral $(CH_2O)_n$.
- Alguns carboidratos porém, não seguem esta fórmula e podem conter nitrogênio, sulfato ou outras modificações, com veremos mais adiante.
- O gliceraldeído e a dihidroxiacetona são os dois carboidratos mais simples, com apenas 3 carbonos.
- Eles também podem ser denominados de aldotriose e aldocetona.

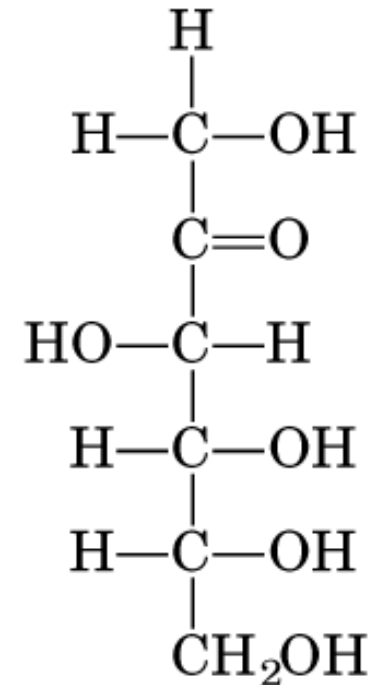


Carboidratos podem 3, 4 ou mais carbonos...

- Carboidratos podem conter mais de 3 carbonos.
- Os principais carboidratos encontrados na natureza contêm 4, 5, 6 ou 7 carbonos.
- Glicose e frutose são dois exemplos de aldohexoses e cetoheptoses.



D-Glucose,
an aldohexose

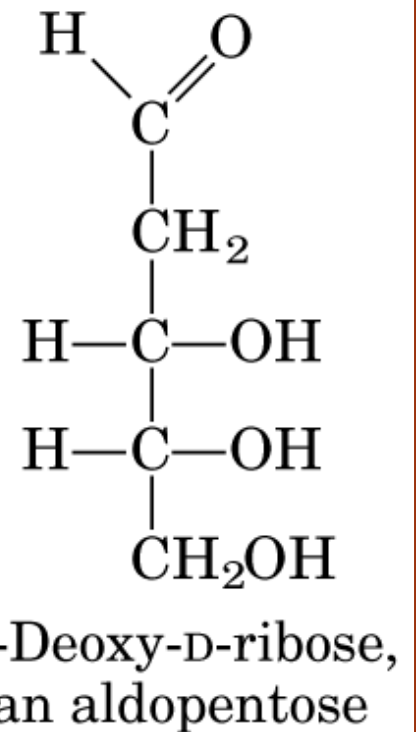
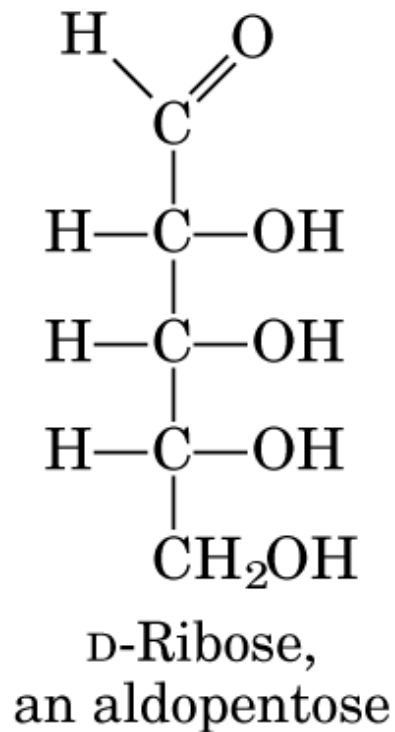


D-Fructose,
a ketohexose

(b)

Carboidratos: estrutura

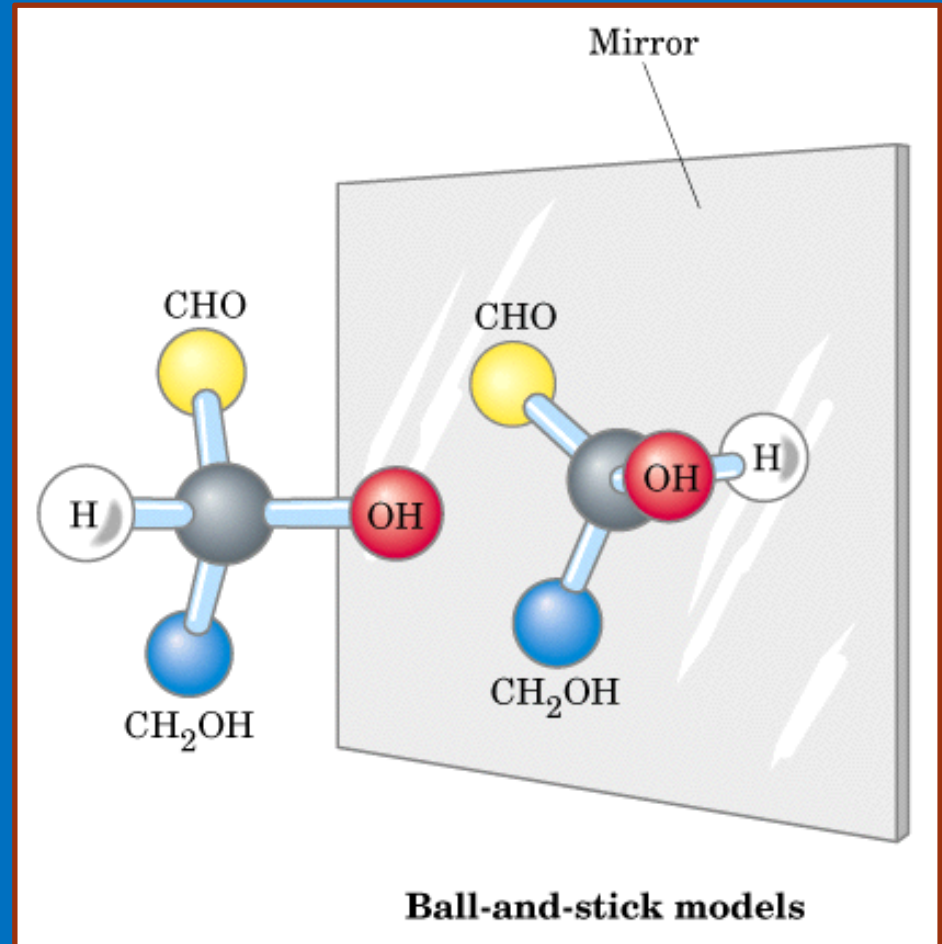
- Carboidratos com cinco carbonos são denominados de aldopentoses e aldocetoses.
- Ribose e 2-Deoxi-D-ribose são importantes exemplos de carboidratos com 5 carbonos.
- Ribose é um importante componente do ácido nucleico RNA, enquanto 2-deoxi-D-ribose é componente do DNA.



(c)

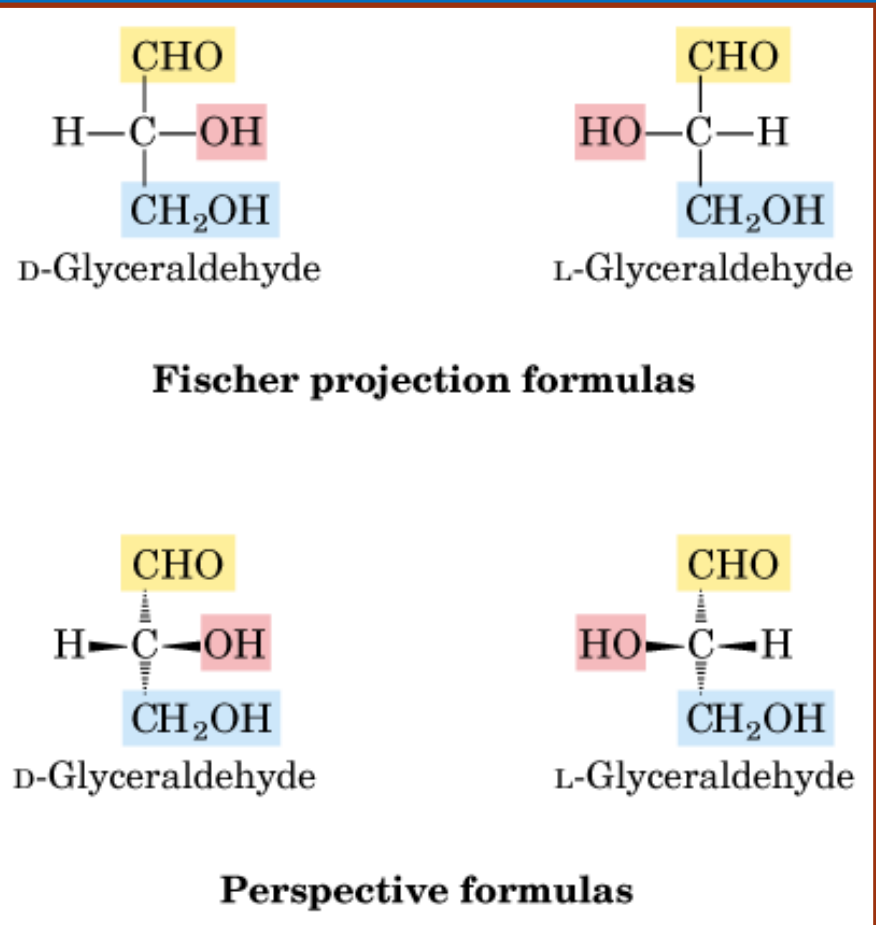
Carboidratos: isomeria ótica

- Muitos dos carbonos encontrados nos carboidratos são centros quirais.
- Esses centros quirais dão origem a grande diversidade de moléculas de carboidratos encontradas na natureza.



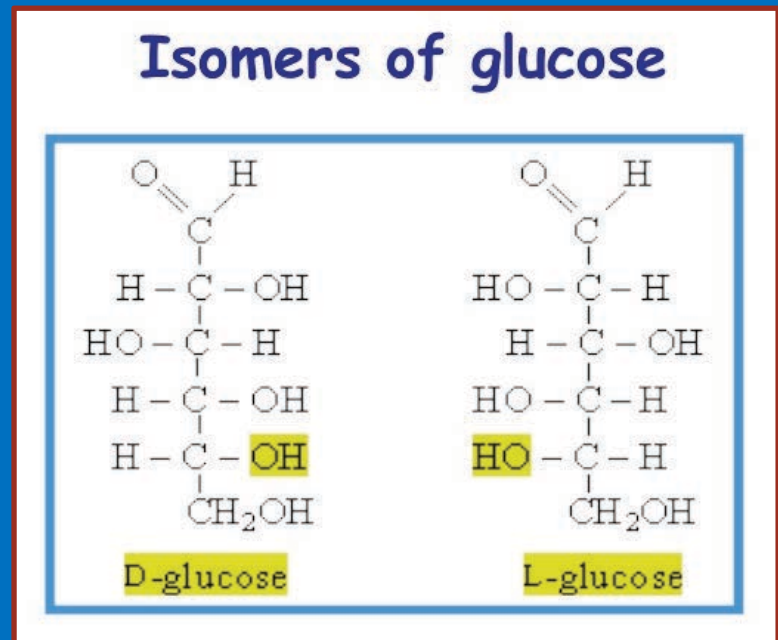
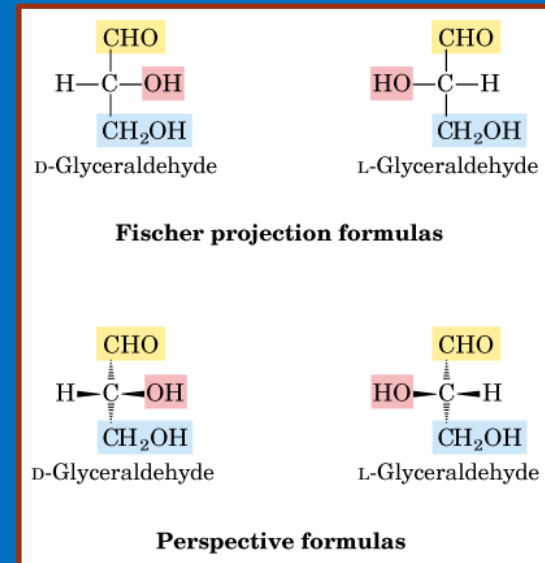
Estereoisomeria e nomenclatura de carboidratos

- O gliceraldeído serve de referência para a nomenclatura dos carboidratos.
- O carbono mais distante do grupo aldeído ou cetona serve de referência para determinarmos se a molécula é L- ou D-.

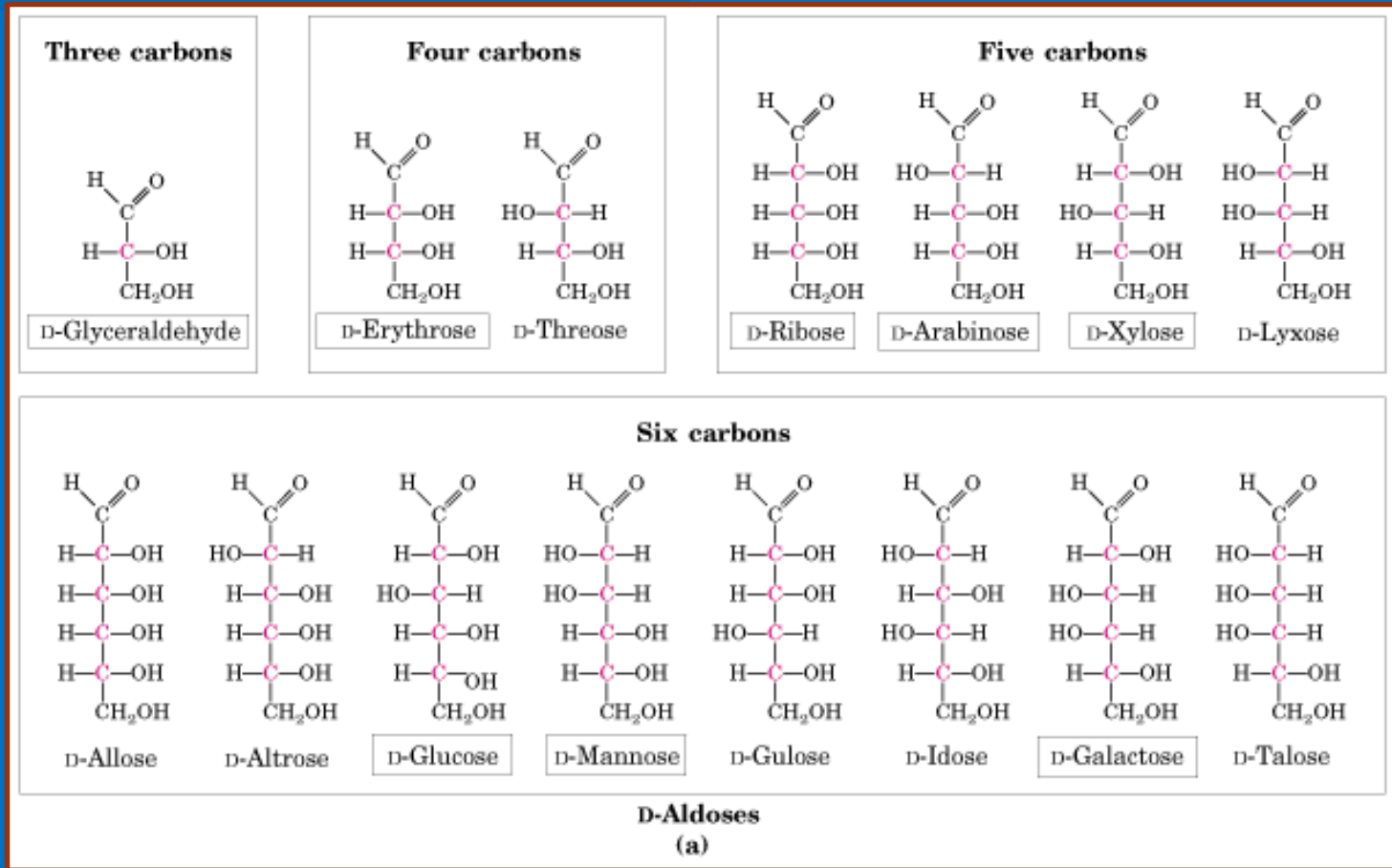


Carboidratos: D- e L-

- O gliceraldeído serve de referência para a nomenclatura dos carboidratos.
- O carbono mais distante do grupo aldeído ou cetona serve de referência para determinarmos se a molécula é L- ou D-.
- Por exemplo, a diferença entre D- e L- glicose encontra-se no último carbono quiral.
- Na natureza, a glicose é encontrada sempre na forma de D-glicose



Epímeros das Aldoses

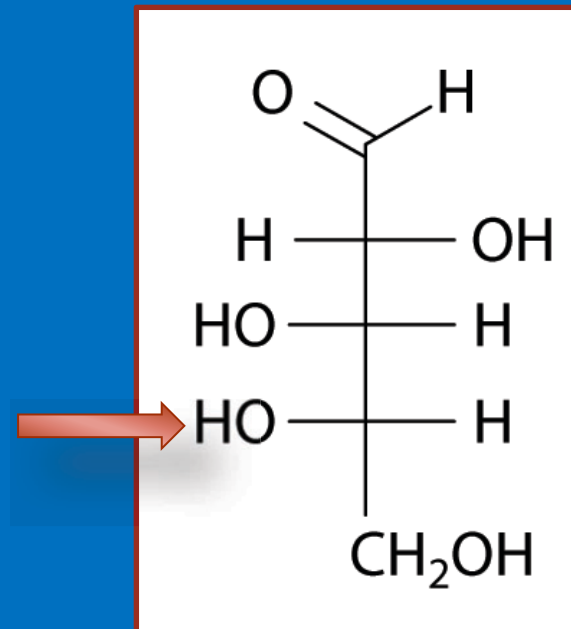
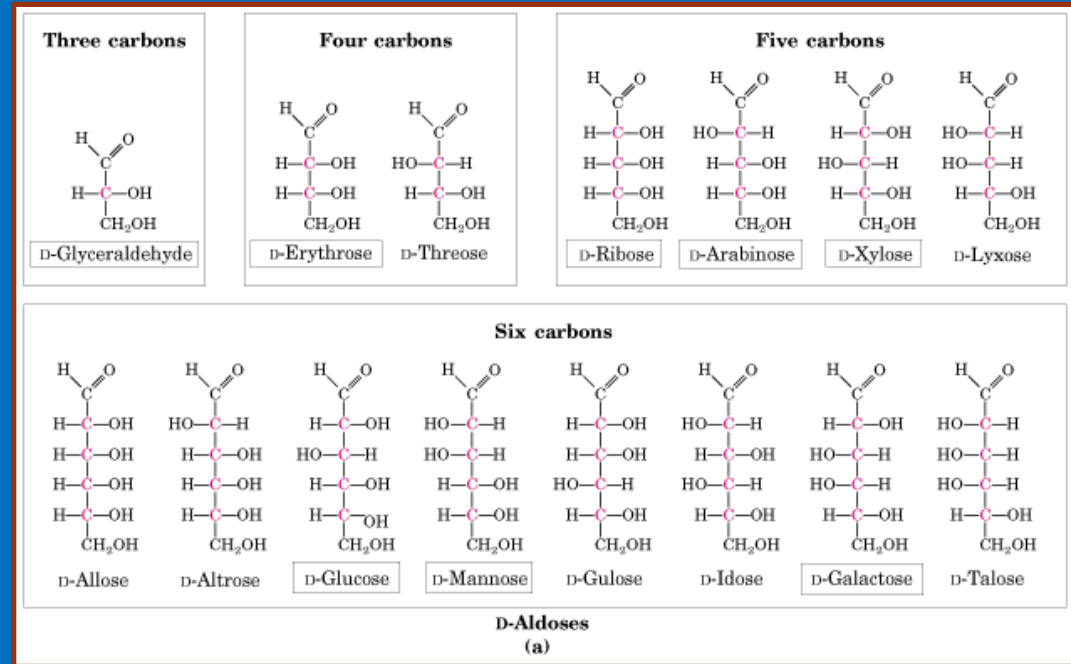


D-Aldoses de 3, 4, 5 e 6 carbonos. Notem que todas tem a hidroxila ligada à direita do último carbono quiral.

As aldoses indicadas (quadrado) são comumente encontradas na natureza.

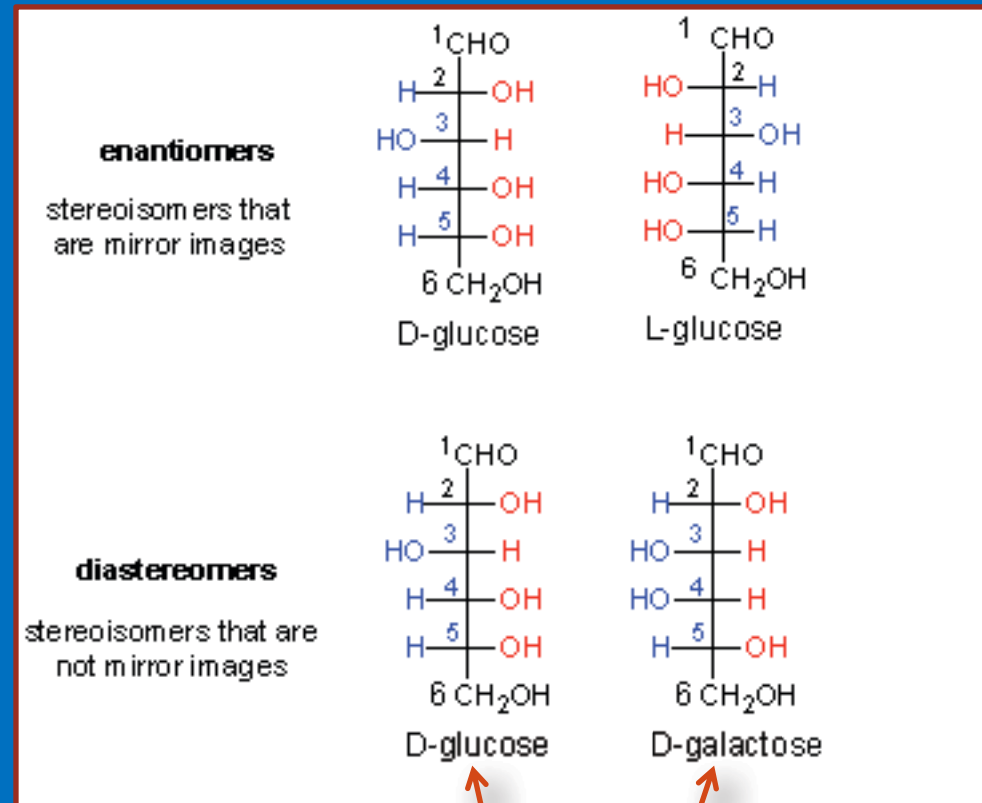
L-Aldoses

- A grande maioria dos carboidratos encontrados na natureza são isômeros D-
- Porém, alguns, como a L-arabinose são encontrados na forma L-



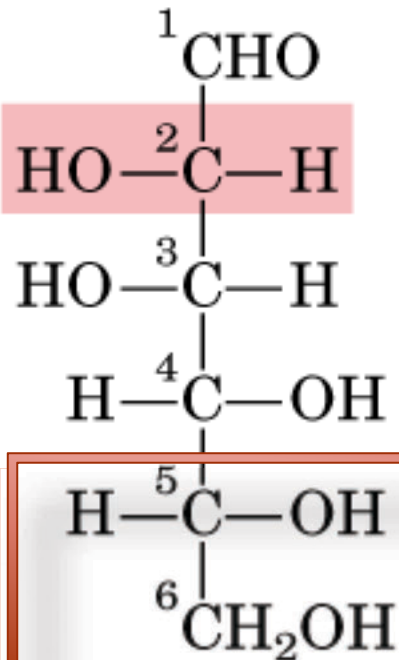
Isômeros e epímeros..... (Que confusão!)

- Vimos que carboidratos apresentam vários carbonos assimétricos (quirais)
- Quando 2 ou mais carbonos quirais estão presentes, a molécula apresentará, além de isômeros, epímeros
- Também chamados de diastereoisômeros
- A D-glicose e a D-galactose são epímeros ou diastereoisômeros

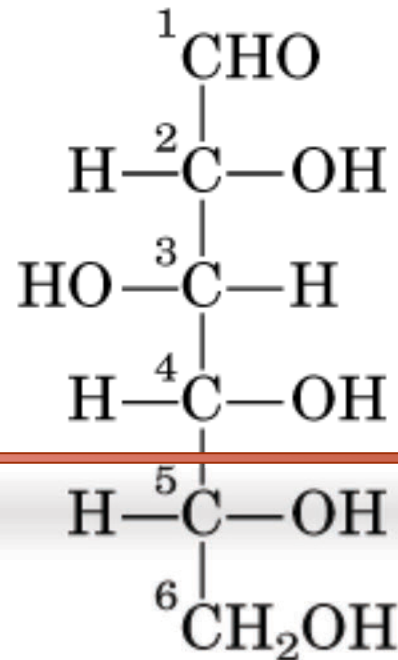


epímeros

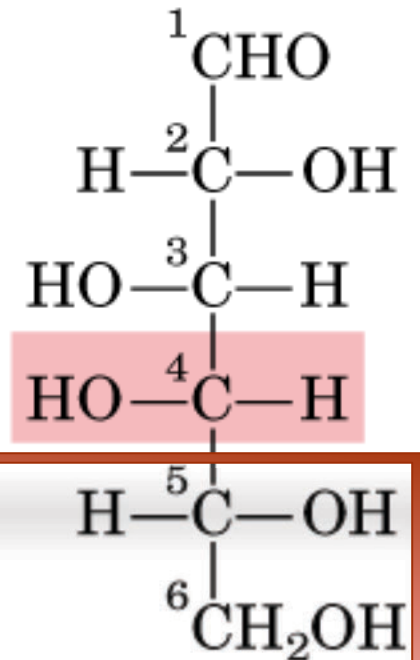
Epimeros da glicose comumente encontradas na natureza



D-Mannose
(epimer at C-2)



D-Glucose

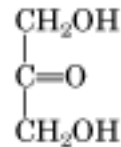


D-Galactose
(epimer at C-4)

Epímeros de hexoaldoses.

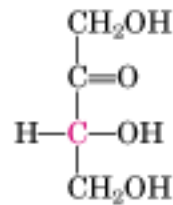
Cetoses

Three carbons



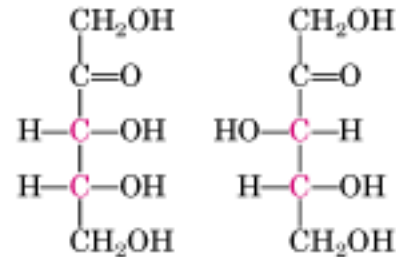
Dihydroxyacetone

Four carbons



D-Erythrulose

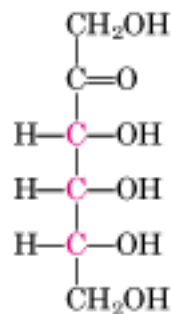
Five carbons



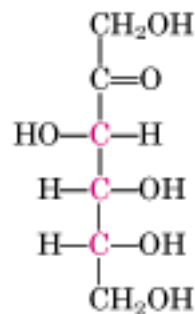
D-Ribulose

D-Xylulose

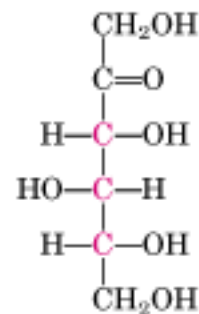
Six carbons



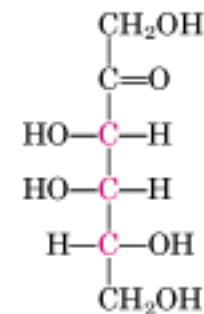
D- Psicose



D-Fructose



D-Sorbose



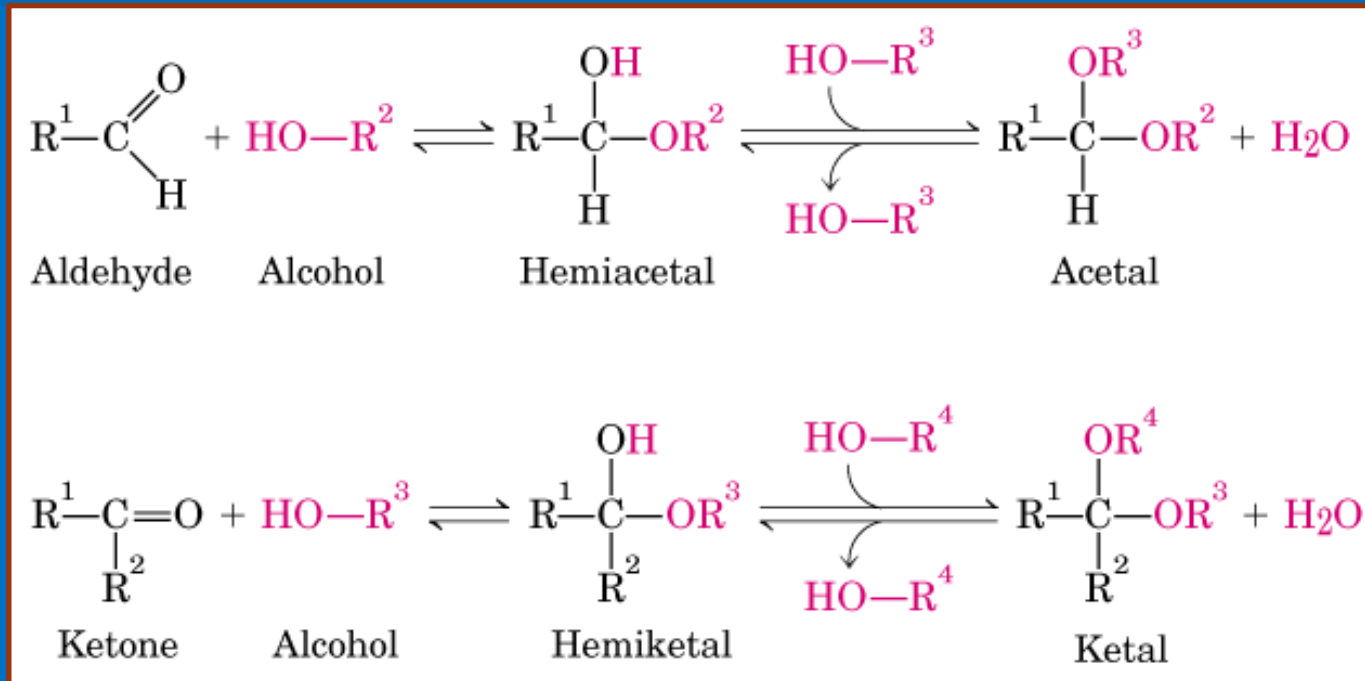
D-Tagatose

D-Ketoses (b)

Carboidratos, estrutura e função

- Qual a importância de ter-se grupos -OH (álcool) e -COH ou -C=O (aldeído ou cetona) na mesma molécula?
- Álcoois e aldeídos/cetonas reagem numa reação de hemiacetal / hemicetal
- Isto resulta na formação de um hemiacetal ou hemicetal, e depois num acetal ou cetal
- Qual a importância disto para a estrutura e função de carboidratos?

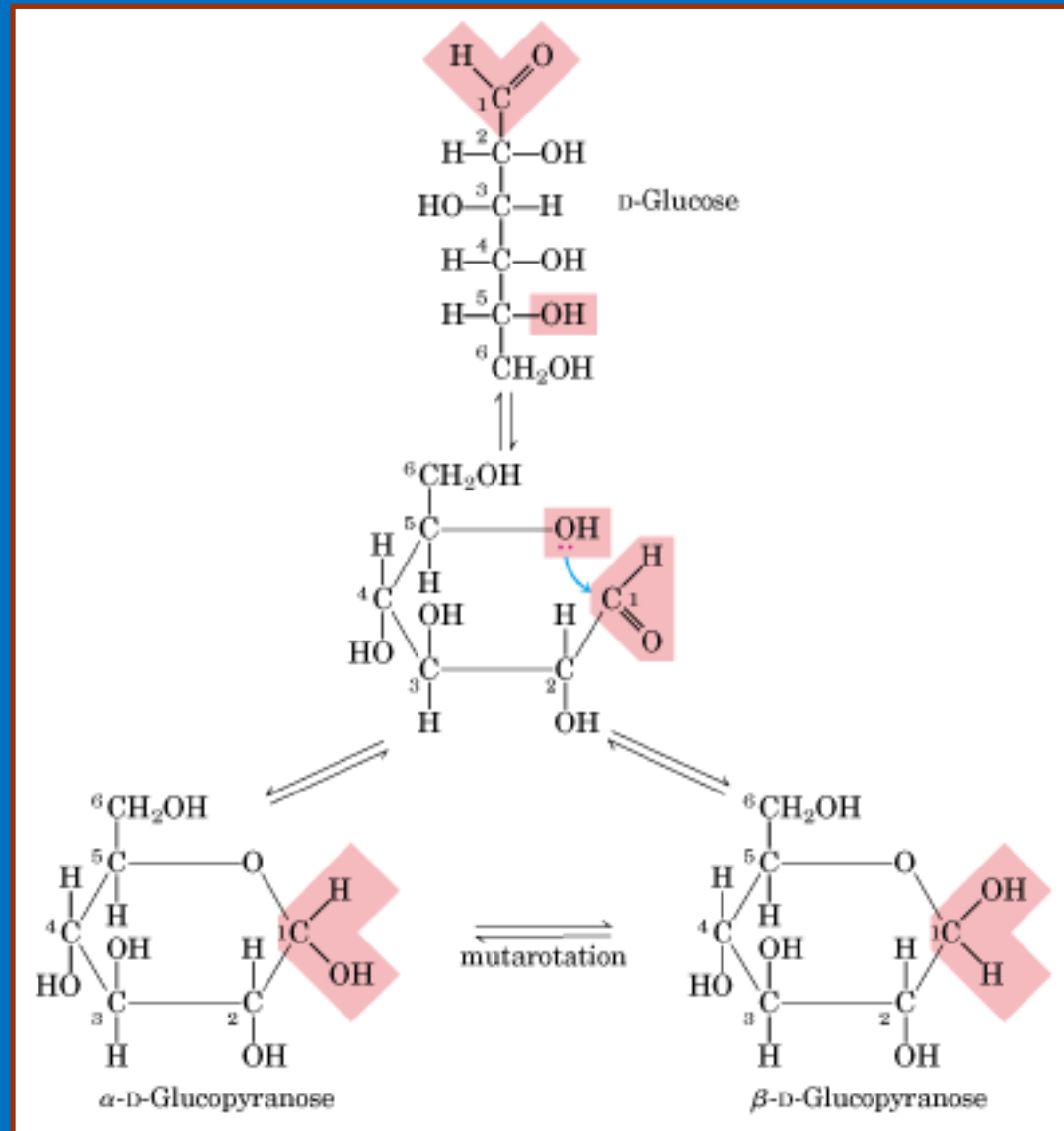
Formação de um ligação hemiacetal e hemiacetal



- Os carboidratos são bastante reativos.
- Isto porque os grupos aldeído/cetona reagem com os grupos hidroxila (-OH) presentes nos próprios carboidratos.
- A primeira reação é de hemicela, levando a ciclização do carboidrato

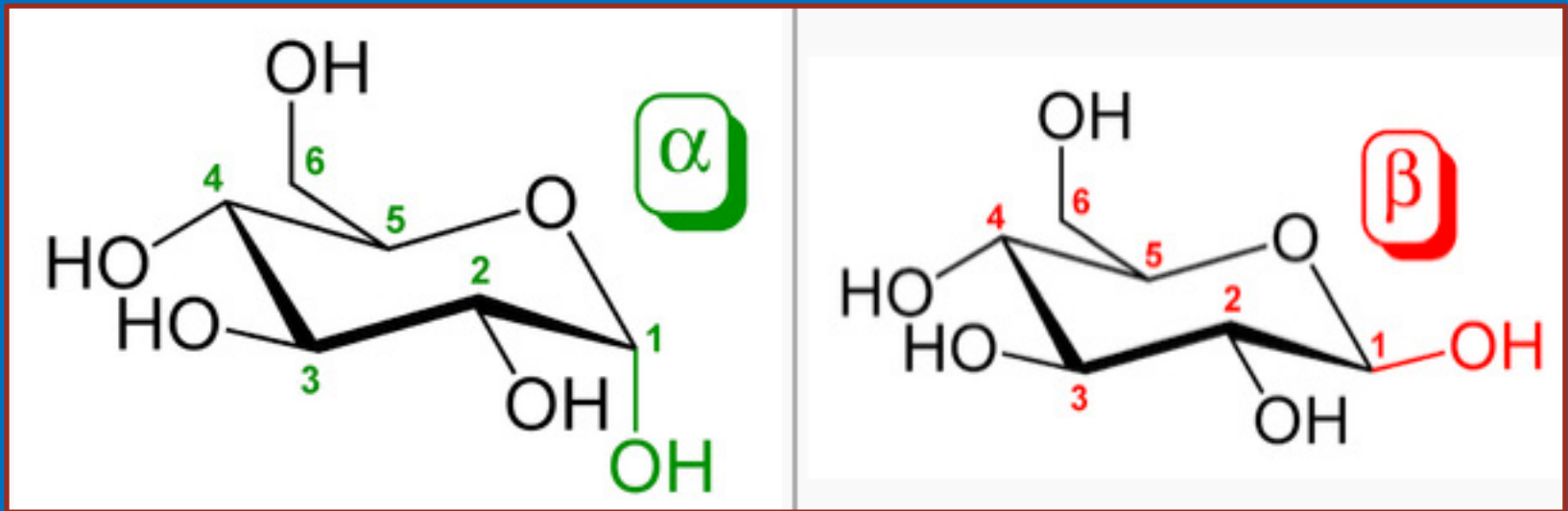
Em solução, os monosacarídeos mais comuns são cíclicos

- Em solução aquosa, aldotetroses e monosacarídeos com 5 ou mais carbonos encontram-se, preferencialmente, em sua forma cíclica.
- A formação de formas cíclicas ocorre devido à reação de hemiacetal e hemiacetona intramolecular.

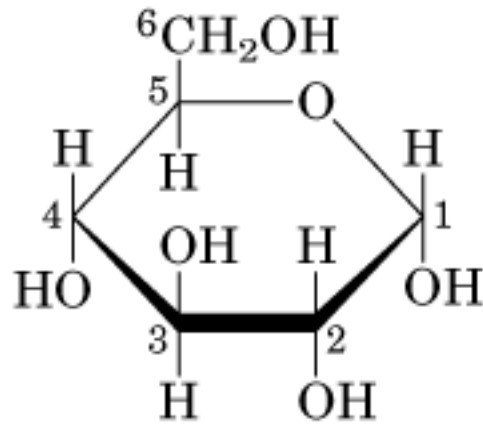


Anômeros da glicose

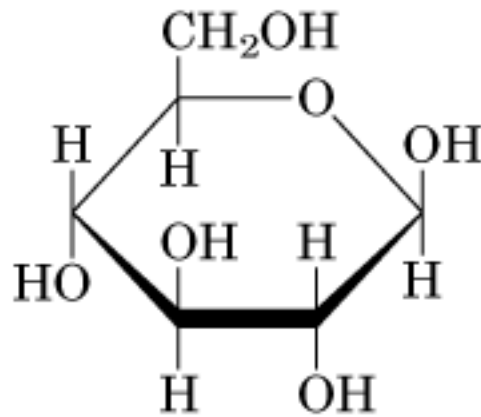
- Note que duas formas anoméricas podem se formar: os anômeros α e os anômeros β .
- Estas formas podem se interconverter por mutarrotação.
- Assim, em solução, a glicose é composta de $\sim 1/3$ α -D-glucopiranosídeo, $2/3$ β -D-glucopiranosídeo e uma pequena quantidade da forma linear.



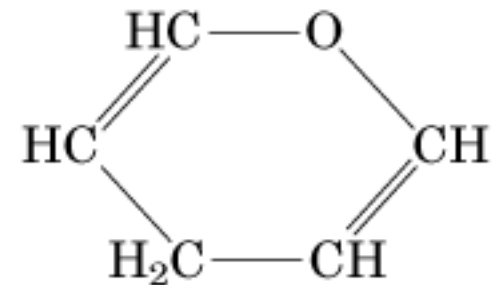
Piranosese e furanoses



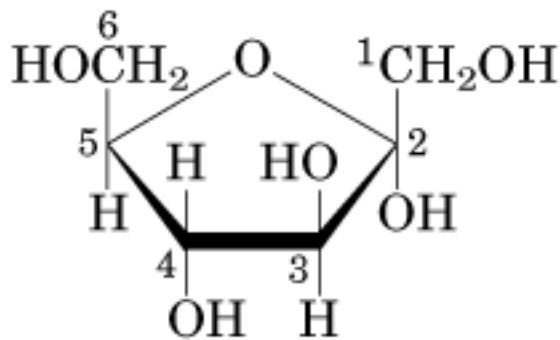
α -D-Glucopyranose



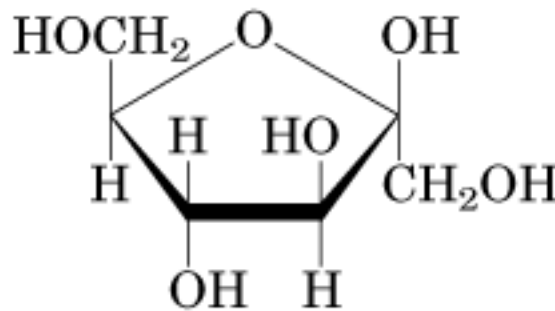
β -D-Glucopyranose



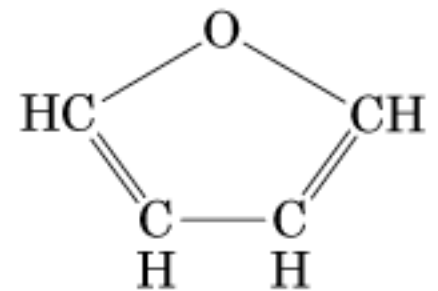
Pyran



α -D-Fructofuranose



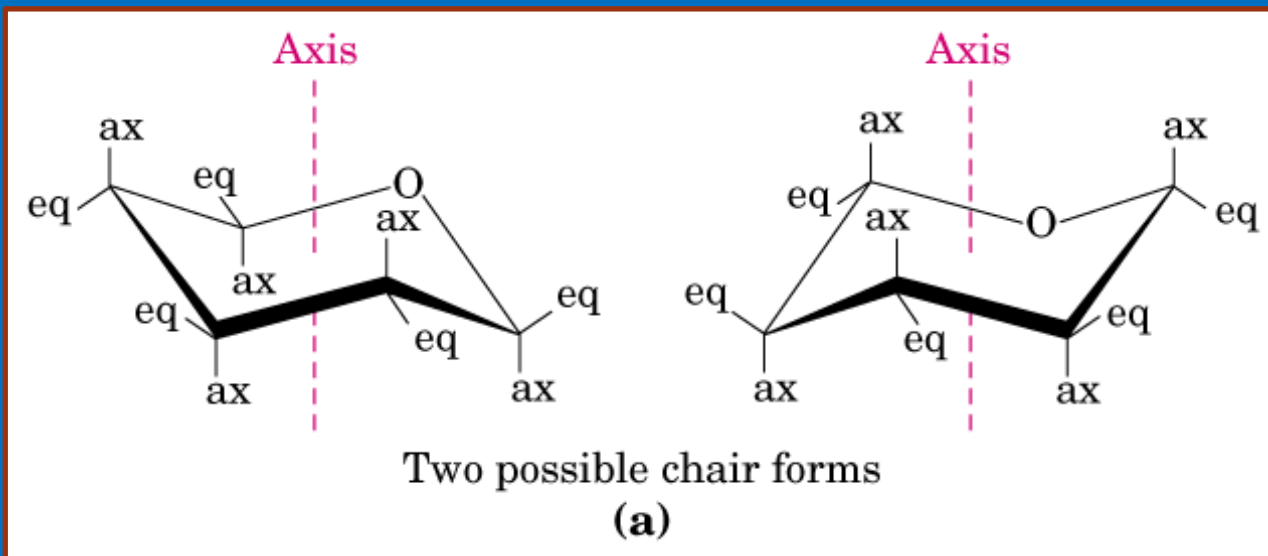
β -D-Fructofuranose



Furan

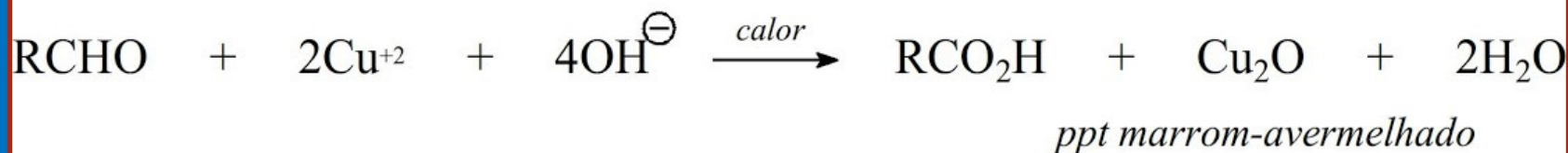
As piranoses não são planas...

- As formas piranosídicas dos carboidratos de seis carbonos podem assumir duas conformações de acordo com a perspectiva de Haworth: cadeira e barco.



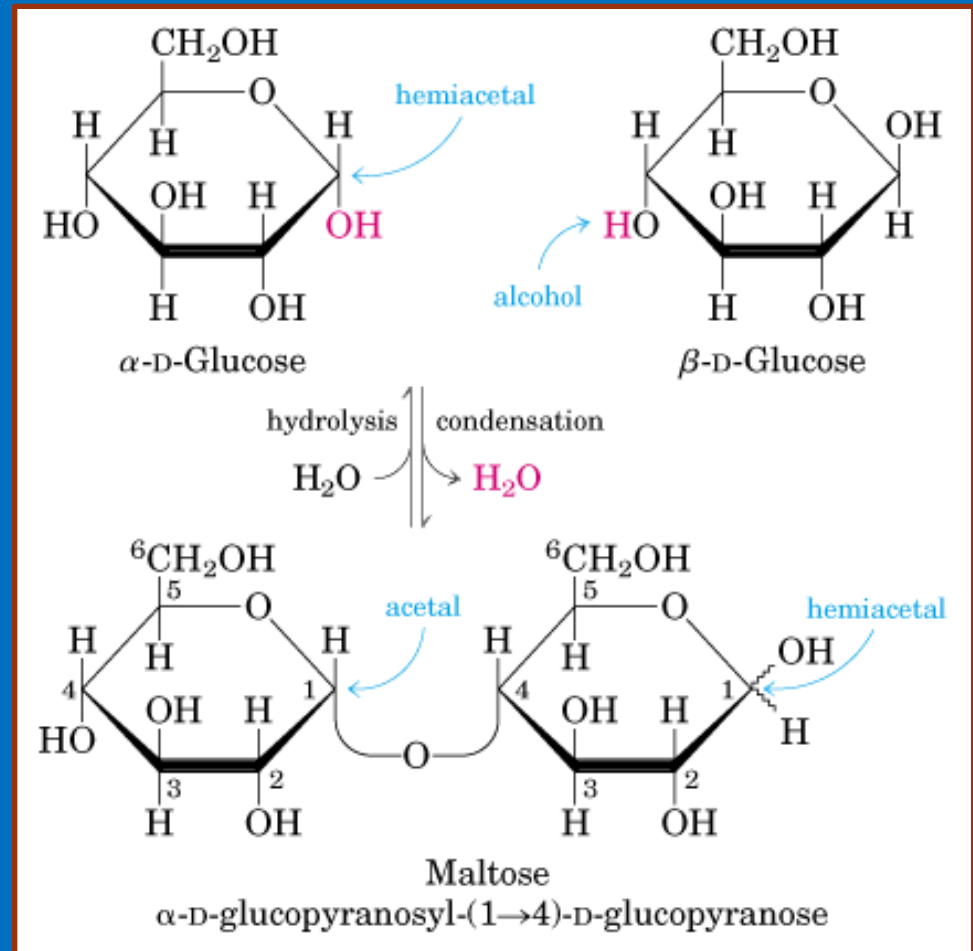
Monossacarídeos são agentes redutores

- Monossacarídeos podem ser oxidados com relativa facilidade, por exemplo, por íons Cu^{2+} .
- O grupo aldeído é convertido em ácido carboxílico.
- Portanto, a glicose pode ser convertida em ácido glicurônico.
- Esta é a base da reação de Fehling que pode ser utilizada para dosagem de açúcares.



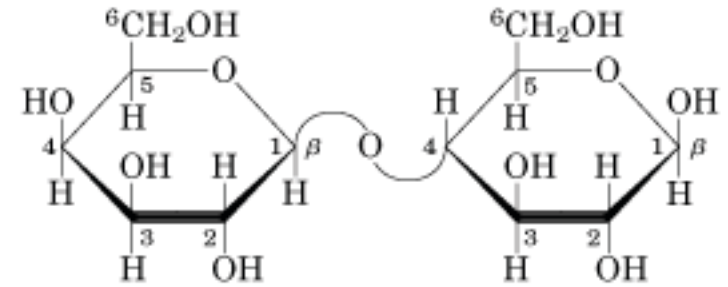
Dissacarídeos

- Dissacarídeos são formados pelo ataque de outra molécula de monossacarídeo no carbono anomérico, da ligação hemiacetal.
- Estes dois monossacarídeos ficarão unidos numa ligação O-glicosídica.
- O carbono envolvido na ligação acetal não pode mais assumir a forma linear e transforma-se numa açúcar não redutor.
- A extremidade contendo o carbono hemiacetal é denominada de extremidade redutora.

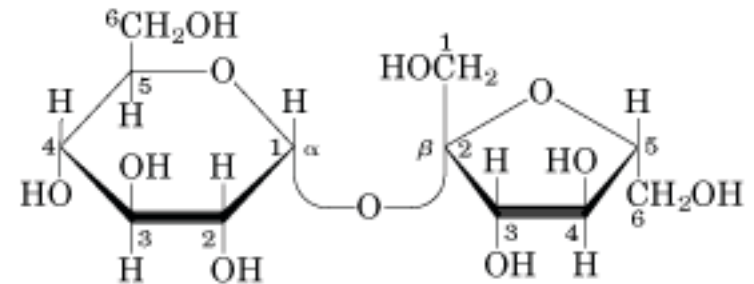


Dissacarídeos

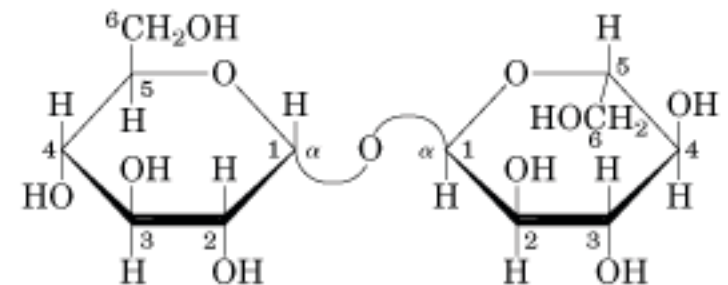
- Dissacarídeos podem ser formados em diferentes conformações.
- Um molécula de monossacarídeo pode ser ligada a outra em diferentes extremidades.
- E dependendo do anômero, a ligação pode ser do tipo α ou β .



Lactose (β form)
 β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- β -D-glucopyranose
Gal(β 1 \rightarrow 4)Glc



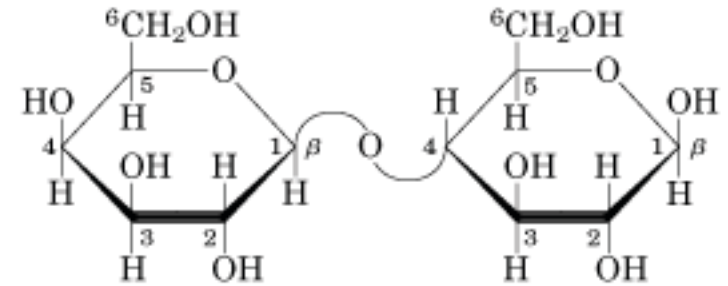
Sucrose
 β -D-fructofuranosyl α -D-glucopyranoside
Fru(β 2 \leftrightarrow 1 α)Glc



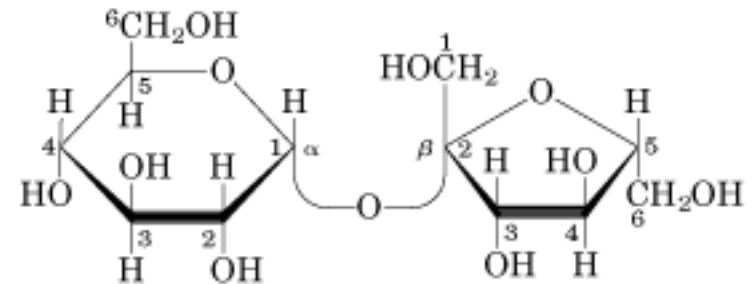
Trehalose
 α -D-glucopyranosyl α -D-glucopyranoside
Glc(α 1 \leftrightarrow 1 α)Glc

Dissacarídeos

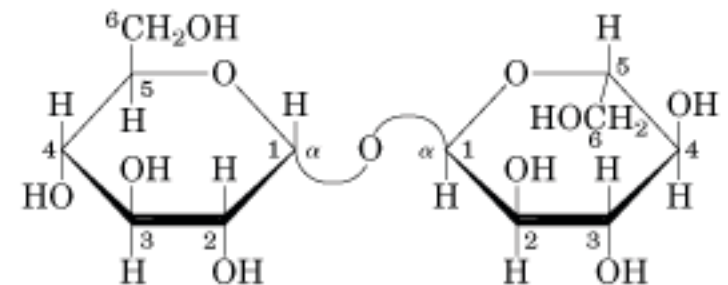
- Dissacarídeos podem ser formados em diferentes conformações.
- Um molécula de monossacarídeo pode ser ligada a outra em diferentes extremidades.
- E dependendo do anômero, a ligação pode ser do tipo α ou β .



Lactose (β form)
 β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- β -D-glucopyranose
Gal(β 1 \rightarrow 4)Glc

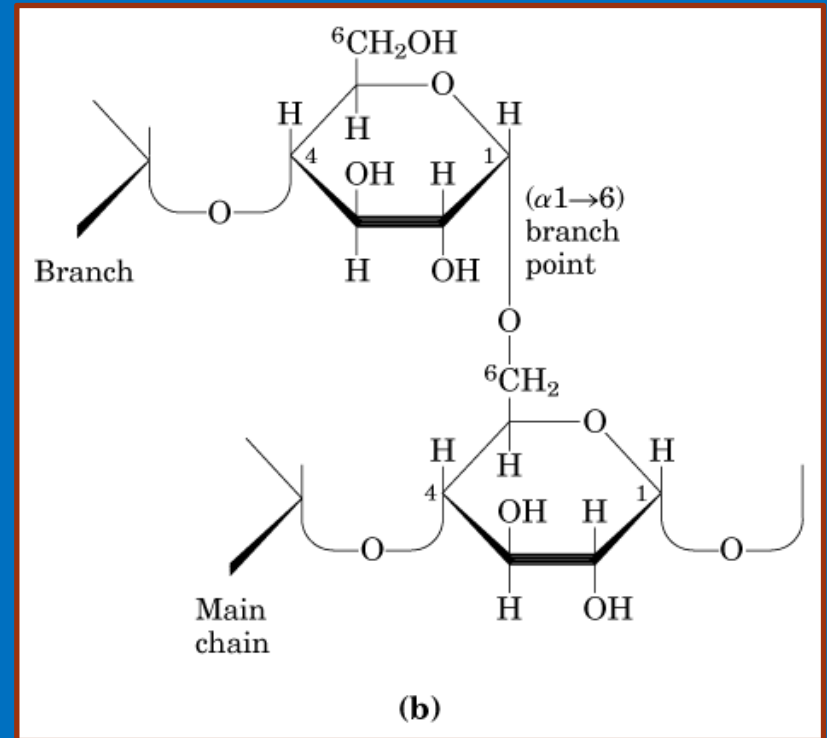
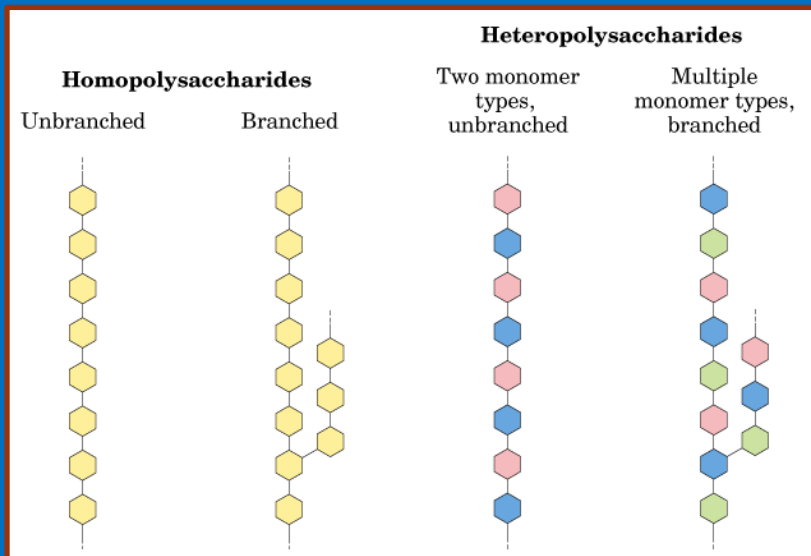
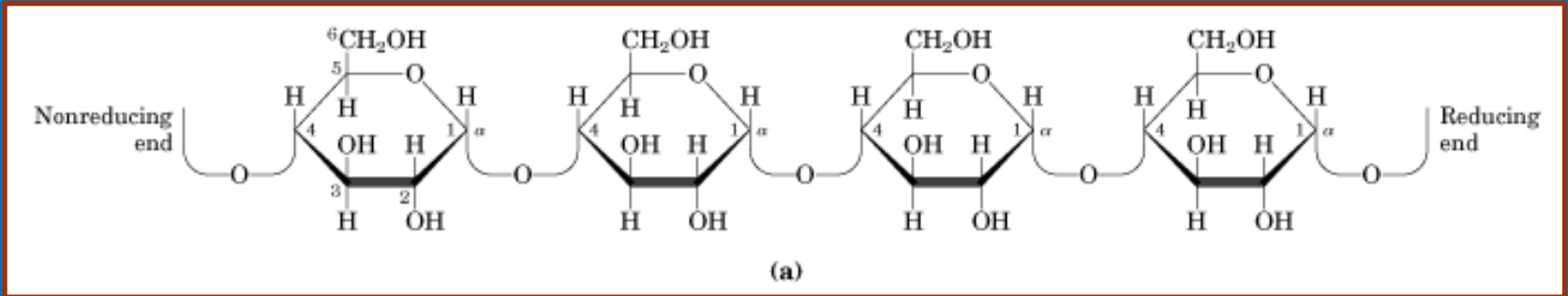


Sucrose
 β -D-fructofuranosyl α -D-glucopyranoside
Fru(β 2 \leftrightarrow 1 α)Glc

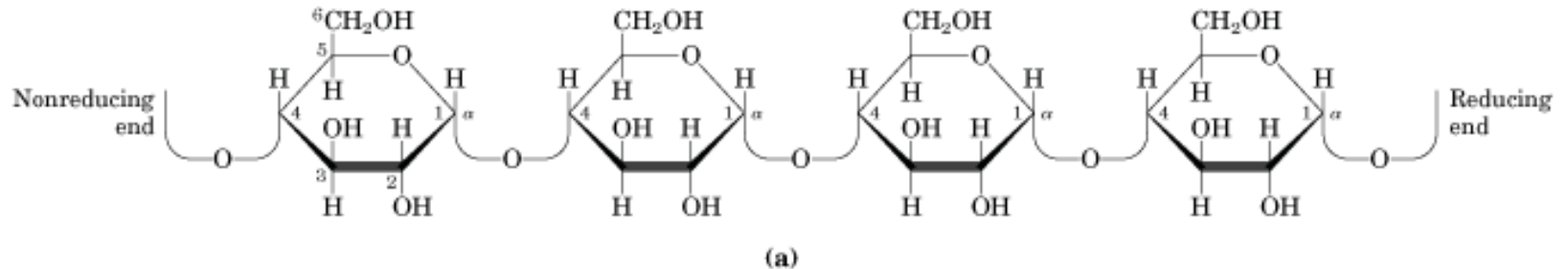


Trehalose
 α -D-glucopyranosyl α -D-glucopyranoside
Glc(α 1 \leftrightarrow 1 α)Glc

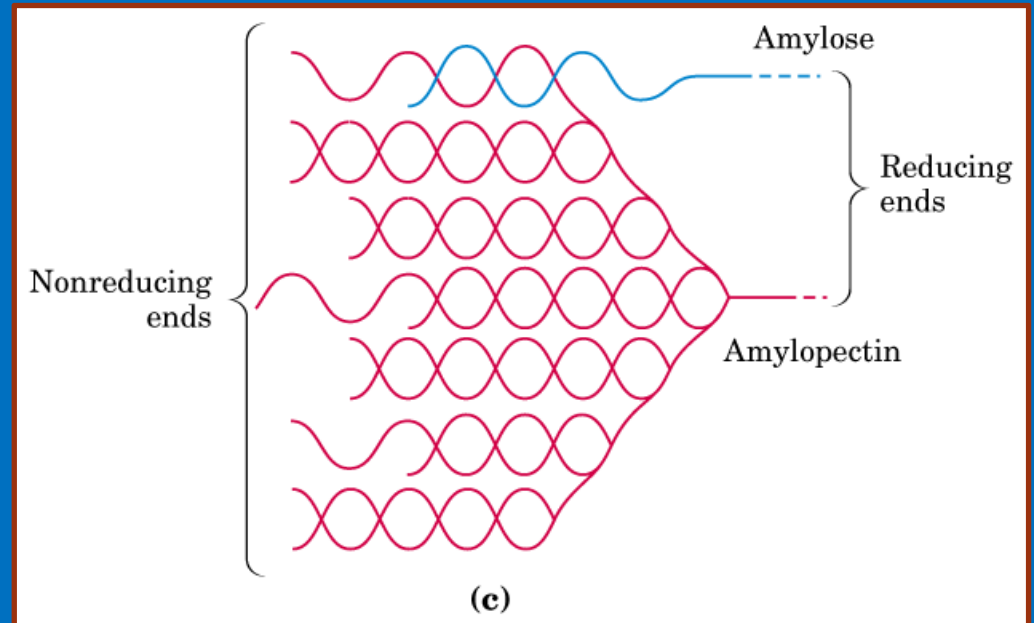
Polissacarídeos



Amido e glicogênio

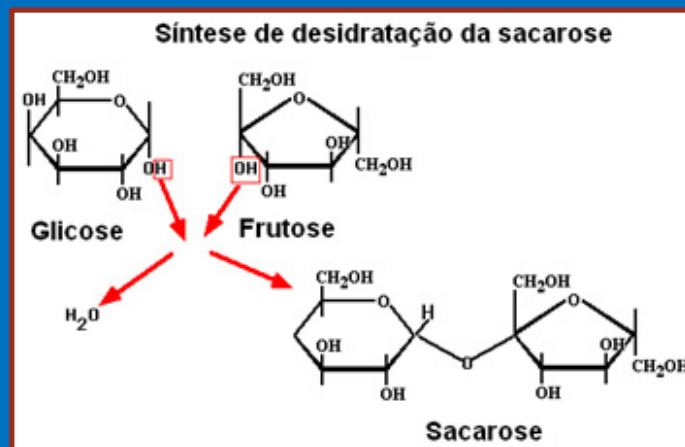
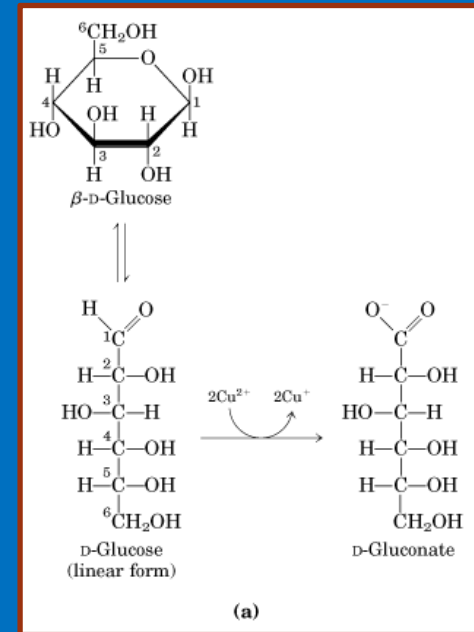


- Amido e glicogênio são importantes reservas nutricionais em plantas e animais, respectivamente.
- Ambos são formados por unidades de D-glicose ligadas $\alpha(1-4)$ e $\alpha(1-6)$.
- A saliva, por exemplo, é rica em α -glicosidades, enzimas que clivam ligações α -O-glicosídicas.



A sacarose não é um agente redutor

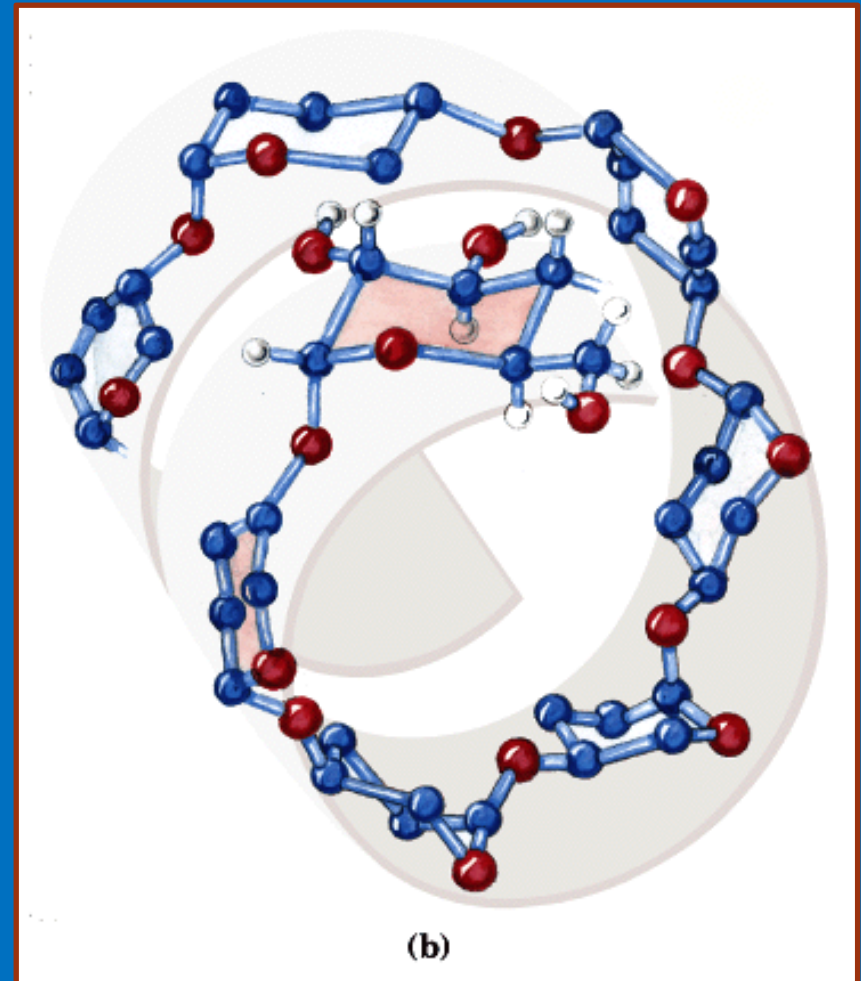
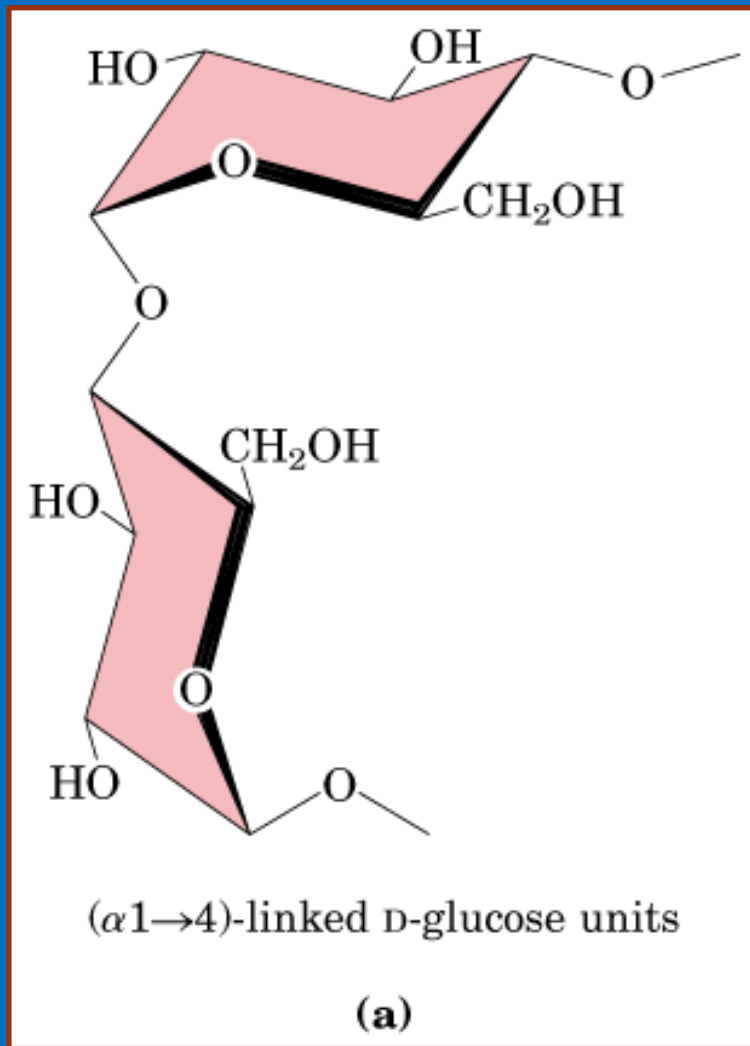
- Este método foi utilizado por muitos anos para dosar glicose no sangue e na urina.
- É interessante observar que a sacarose não é redutora e não reage com o reagente de Fehling
- Isto porque a sacarose é o resultado da ligação das extremidades redutoras da glicose e da frutose
- A sacarose, portanto, é um açúcar "inerte", pouco reativa
- Por isso, é uma boa forma de estoque de energia para as plantas



Monossacarídeos são agentes redutores

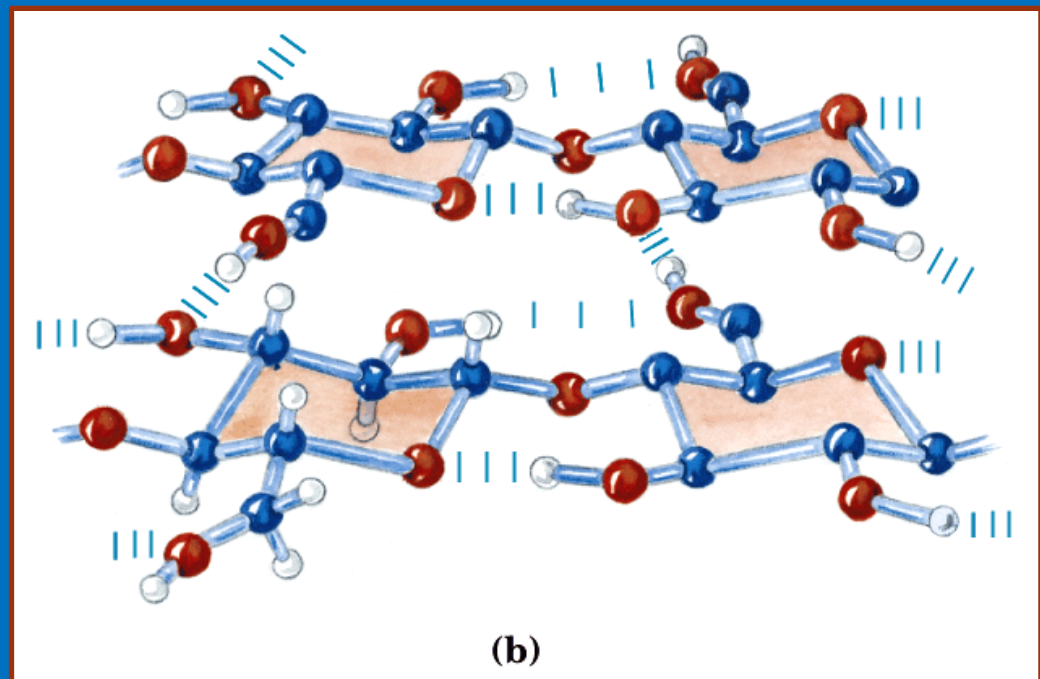
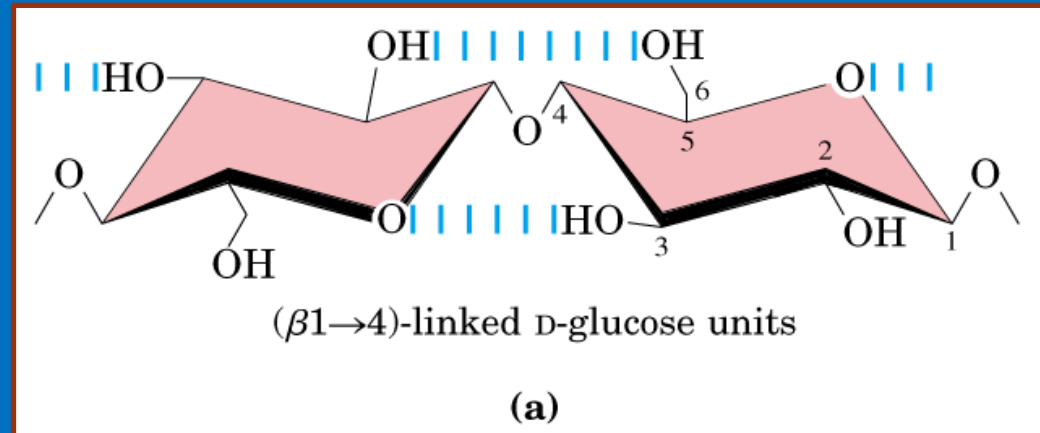


Amido, estrutura e função



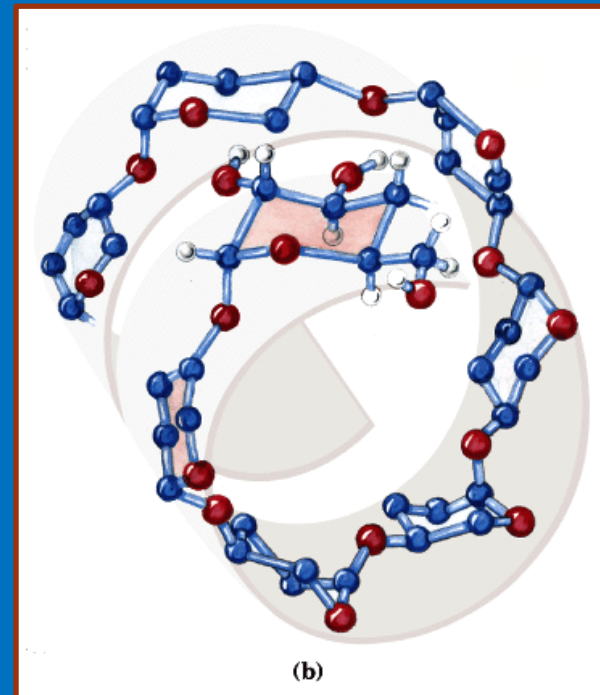
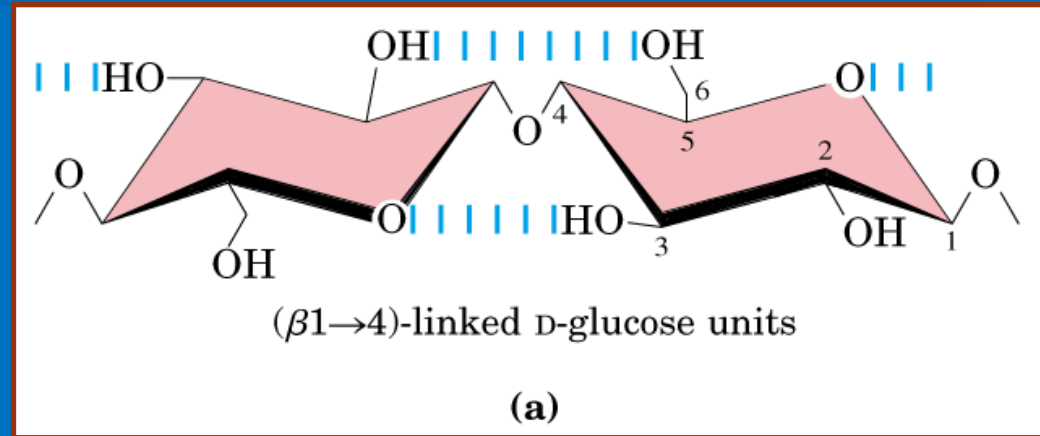
Celulose também é formado por unidade de glicose

- A celulose é um carboidrato fibroso, muito resistente fisicamente e impermeável.
- A celulose constitui grande parte da massa da madeira.
- Algodão é quase que pura celulose.
- Celulose consiste de 10.000 a 15.000 unidades de D-glicose ligadas $\beta(1-4)$.



Celulose também é formado por unidade de glicose

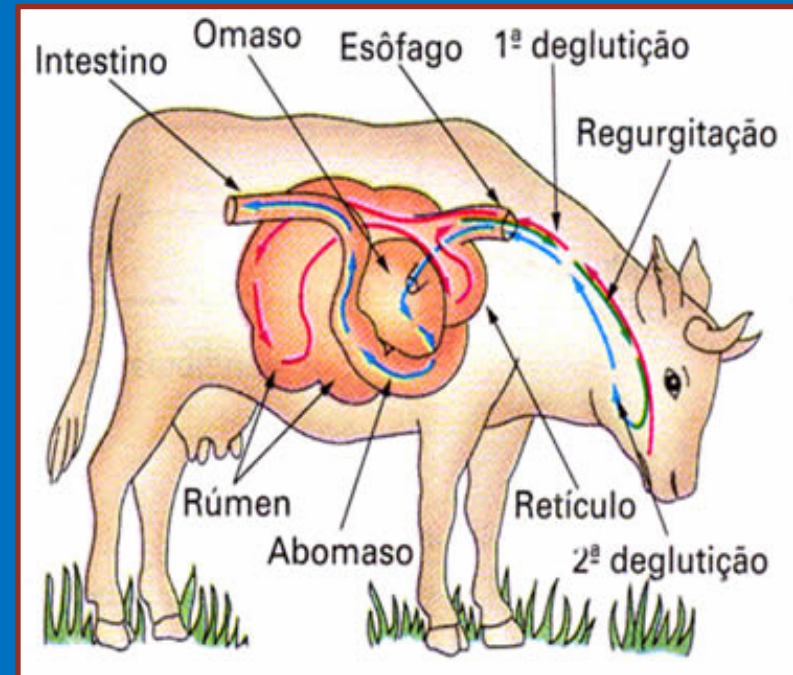
- Apesar de ambos serem polissacarídeos formados por unidade de glicose
- Amido e celulose apresentam propriedades químicas e física muito distintas
- Amido é solúvel e facilmente digerido por enzimas (na saliva, por exemplo)
- Já a celulose é altamente resistente e dificilmente digerida por enzimas



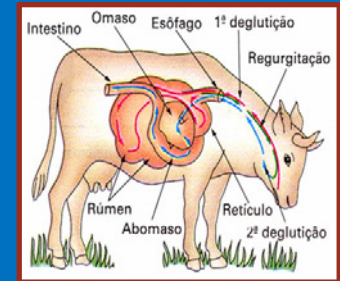
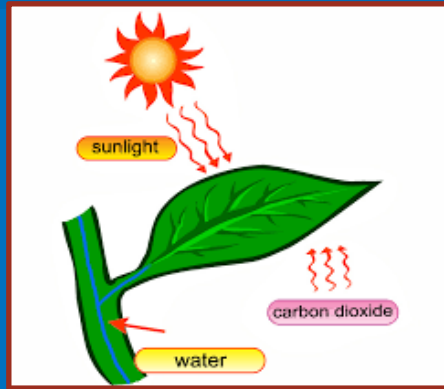


A digestão da celulose

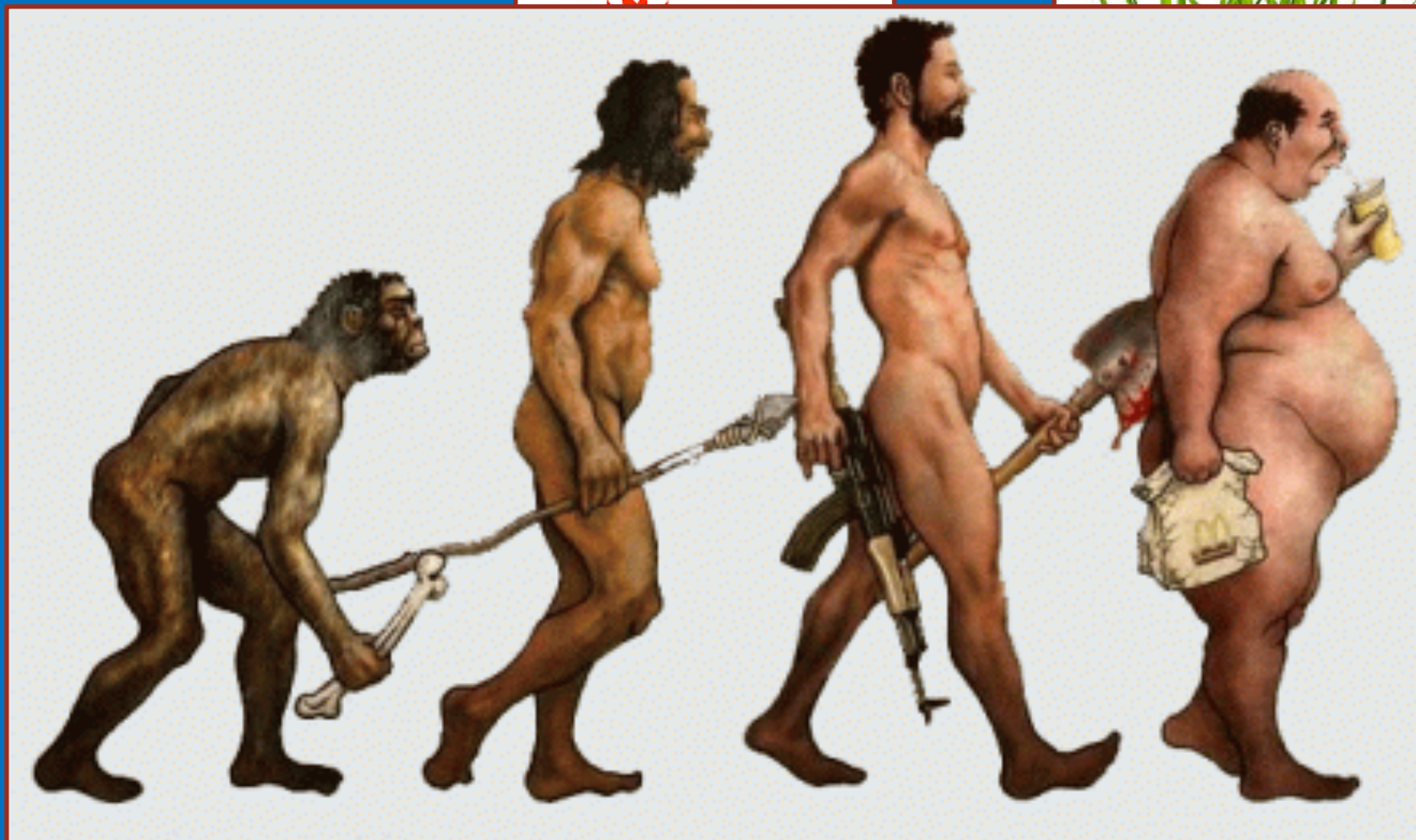
- Por isso, os animais ruminantes tem um papel importante na natureza
- Eles são capazes de digerir celulose e transformar o açúcar (glicose) em energia e proteína
- Na verdade, a digestão da celulose é feita por bactérias e fungos que vivem no intestino destes animais



O ciclo dos carboidratos na natureza



O ciclo dos carboidratos na natureza



Carboidratos e biocombustível

- O mercado de biocombustíveis está estimado em US\$ 85 bilhões, podendo chegar a mais de US\$ 180 bilhões em 2021.
- Atualmente, não processos eficientes para converter celulose em etanol.
- Microrganismos são os únicos seres capazes de converter celulose em glicose.
- Há muita pesquisa e investimento em aprimorar os processos biotecnológicos para transformar a celulose em glicose, e finalmente álcool.



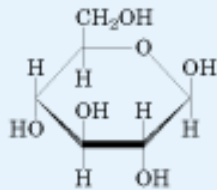
Carboidratos e biocombustível

How Cellulosic Ethanol is Made

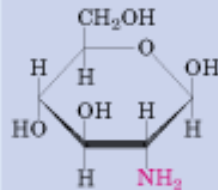


Os organismos apresentam uma grande variedade de carboidratos

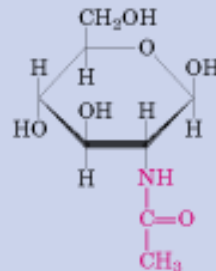
Glucose family



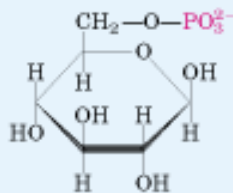
β -D-Glucose



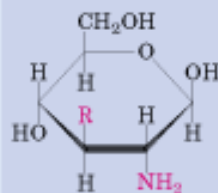
β -D-Glucosamine



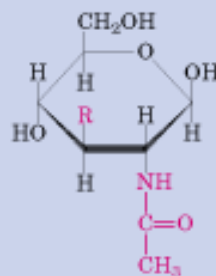
N-Acetyl- β -D-glucosamine



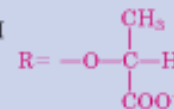
β -D-Glucose 6-phosphate



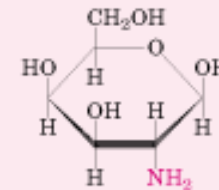
Muramic acid



N-Acetylmuramic acid



Amino sugars

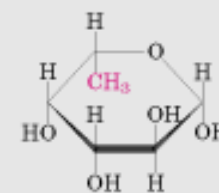


β -D-Galactosamine

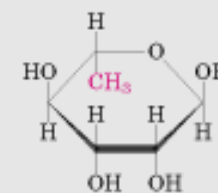


β -D-Mannosamine

Deoxy sugars

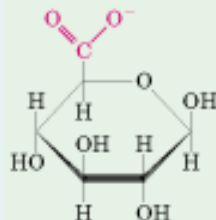


β -L-Fucose

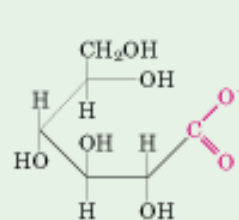


α -L-Rhamnose

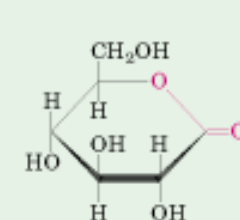
Acidic sugars



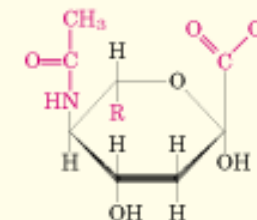
β -D-Glucuronate



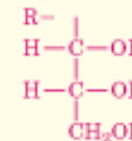
D-Gluconate



D-Glucono- δ -lactone

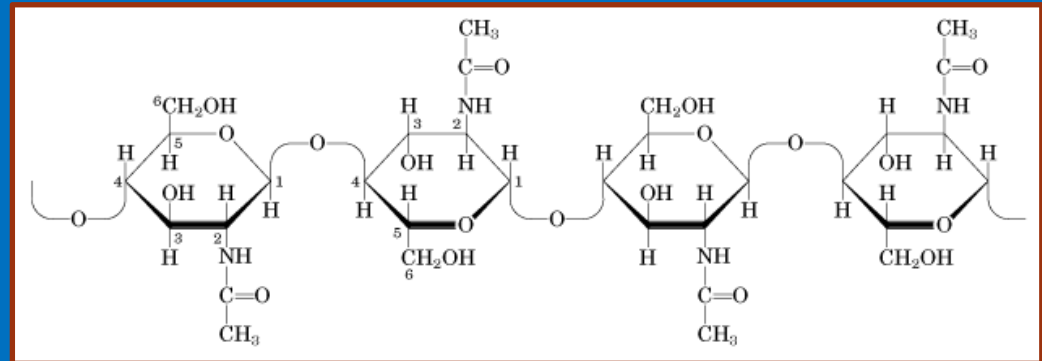


N-Acetylneuraminic acid
(sialic acid)



Quitina

- A quitina é constituída de unidades de N-Acetil-D-glicosamina ligadas $\beta(1-4)$.
- Assim como a celulose, não pode ser digerida por animais vertebrados.
- A quitina é o principal componente do exoesqueleto dos artrópodes (insetos, caranguejos, lagostas).
- Depois da celulose, a quitina é um dos carboidratos mais abundantes do planeta.
- Estima-se que 1 bilhão de toneladas de quitina são produzidas anualmente na terra!



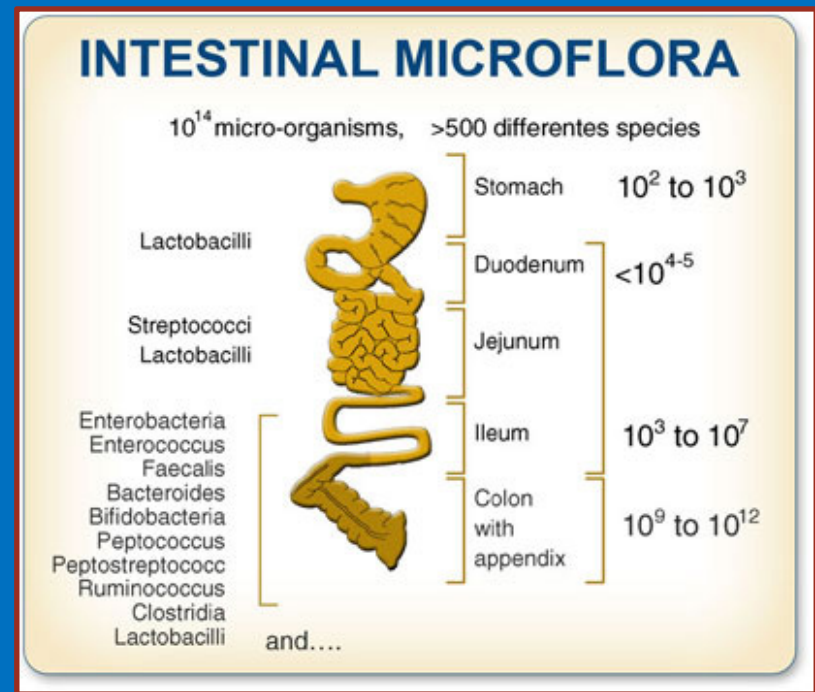
Curiosidades...

- Você sabia que carboidratos são uma das principais causas de gases?
- Principalmente, alimentos ricos em carboidratos que não são metabolizados pelo nosso organismo.



Curiosidades...

- Estes carboidratos servem de alimento para as bactérias que vivem nos nossos intestinos.
- Em números, nós temos mais células de bactérias no nosso organismo, do que células humanas!
- Ao metabolizarem os carboidratos, elas liberam gases (CO₂, H₂ e metano).
- Hoje, sabe-se que estes microrganismos tem um papel importante na nossa saúde



Good and Bad Bacterial Flora

BIFIDOBACTERIA
The various strains help to regulate levels of other bacteria in the gut, modulate immune responses to invading pathogens, prevent tumour formation and produce vitamins.

ESCHERICHIA COLI
Several types inhabit the human gut. They are involved in the production of vitamin K2 (essential for blood clotting) and help to keep bad bacteria in check. But some strains can lead to illness.

LACTOBACILLI
Beneficial varieties produce vitamins and nutrients, boost immunity and protect against carcinogens.

CAMPYLOBACTER
C. jejuni and C. coli are the strains most commonly associated with human disease. Infection usually occurs through the ingestion of contaminated food.

ENTEROCOCCUS FAECALIS
A common cause of post-surgical infections.

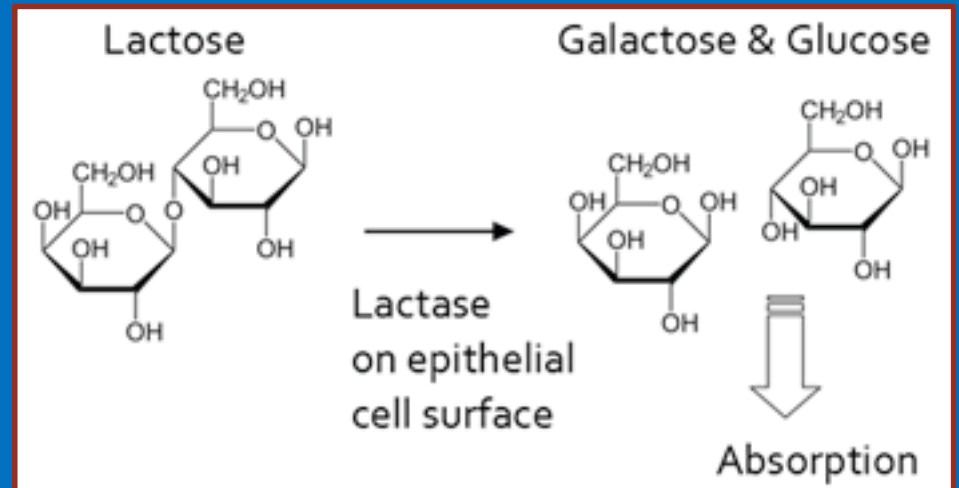
CLOSTRIDIUM DIFFICILE
Most harmful following a course of antibiotics when it is able to proliferate.

Download from Dreamstime.com
This watermark-free image is for non-commercial purposes only.

41327669
Rob3000 | Dreamstime.com

Curiosidades 2...

- Esta é também a causa da intolerância a lactose.
- Crianças produzem a enzima lactase.
- Porém, quando elas atingem os 7 anos, apenas ~35% delas continuam produzindo esta enzima.



Curiosidades 2...

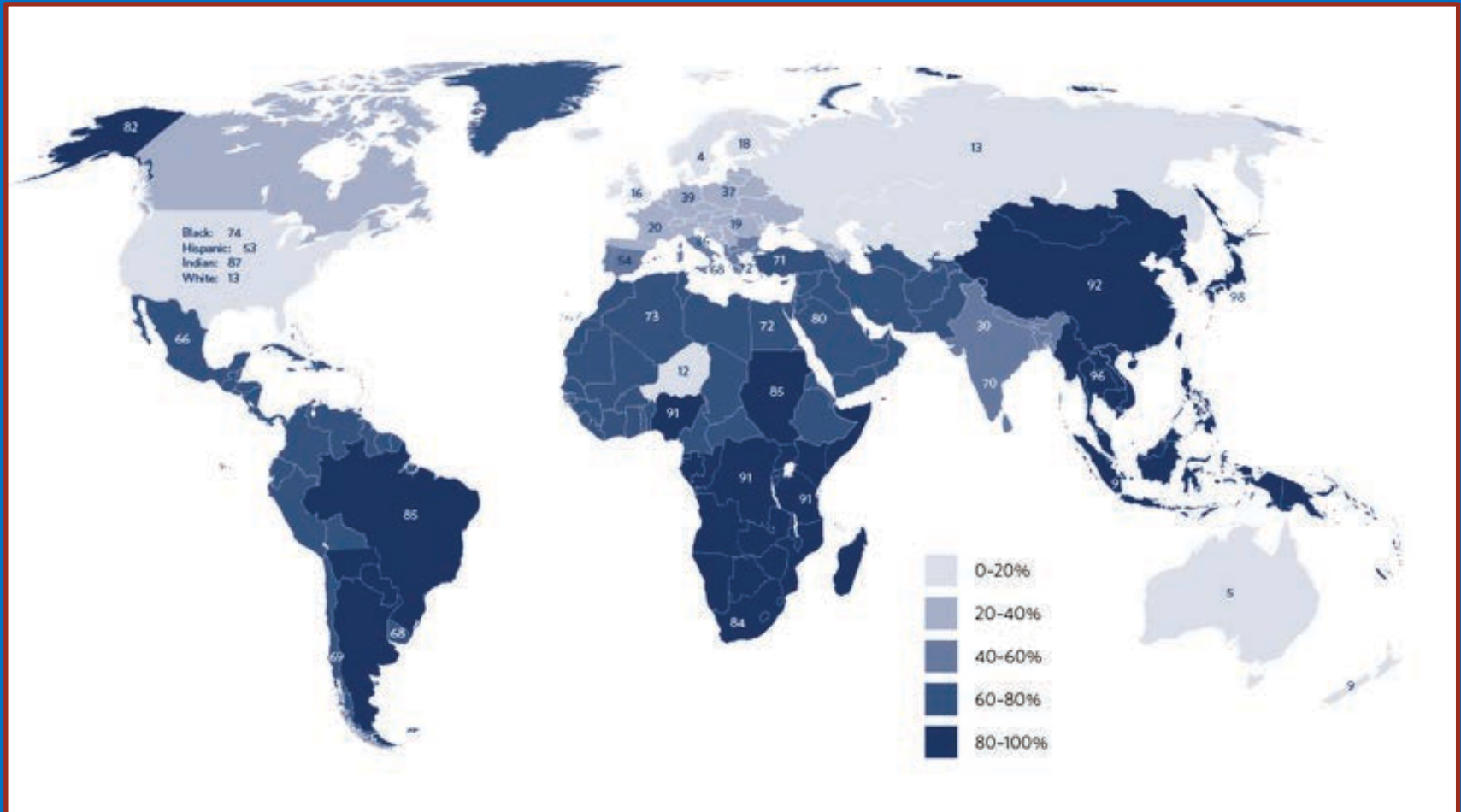
- A maioria destas pessoas, estão ligadas geneticamente a população Europeia.
- Uma mutação, 11.000-10.000 anos atrás, numa única base do DNA, próxima ao gene da lactase, fez com que a enzima continuasse a ser produzida na fase adulta.

DAIRY DIASPORA

Dairying practices spread from the Middle East to Europe as part of the Neolithic transition from hunting and gathering to agriculture.



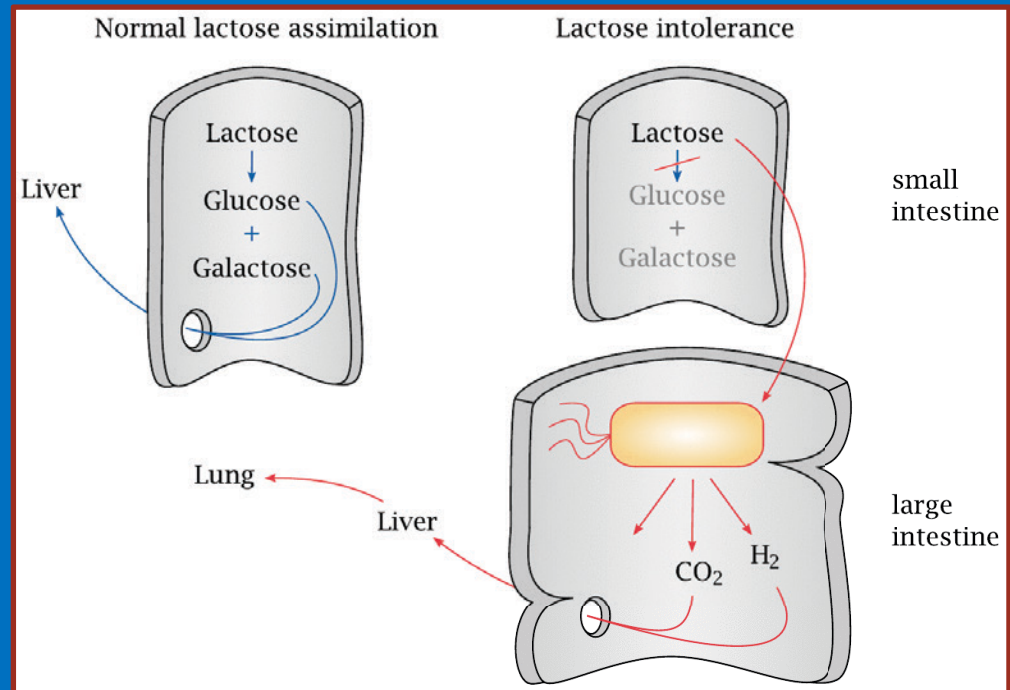
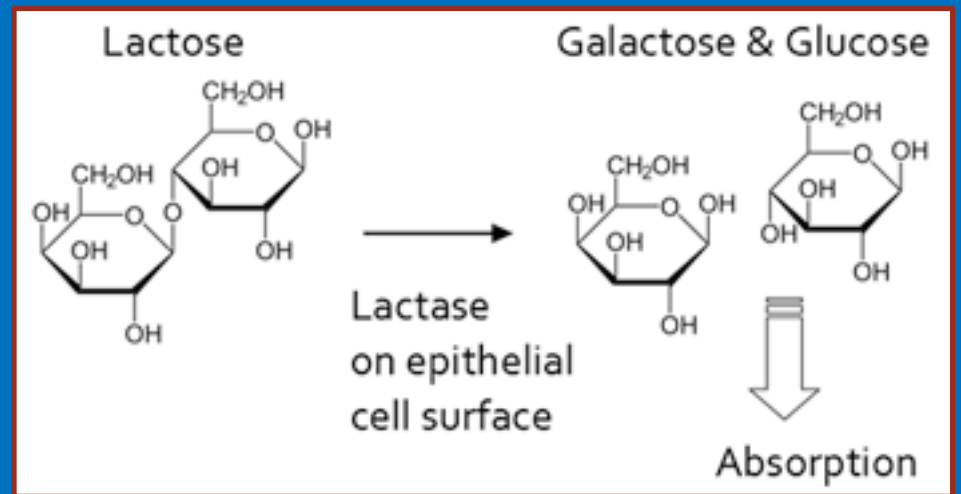
Curiosidades 2...



- Porém, mesmo hoje, apenas 35% da população mundial, consegue digerir o leite na fase adulta da vida.

Curiosidades 2...

- Pessoas intolerantes a lactose não produzem a enzima lactase.
- O crescimento excessivo das bactérias que metabolizam a lactose não digerida, causa ainda acidificação do intestino.
- Isto leva a irritação do intestino e diarreia violentas, os sintomas mais inconvenientes para quem tem a deficiência.



Curiosidades 2...

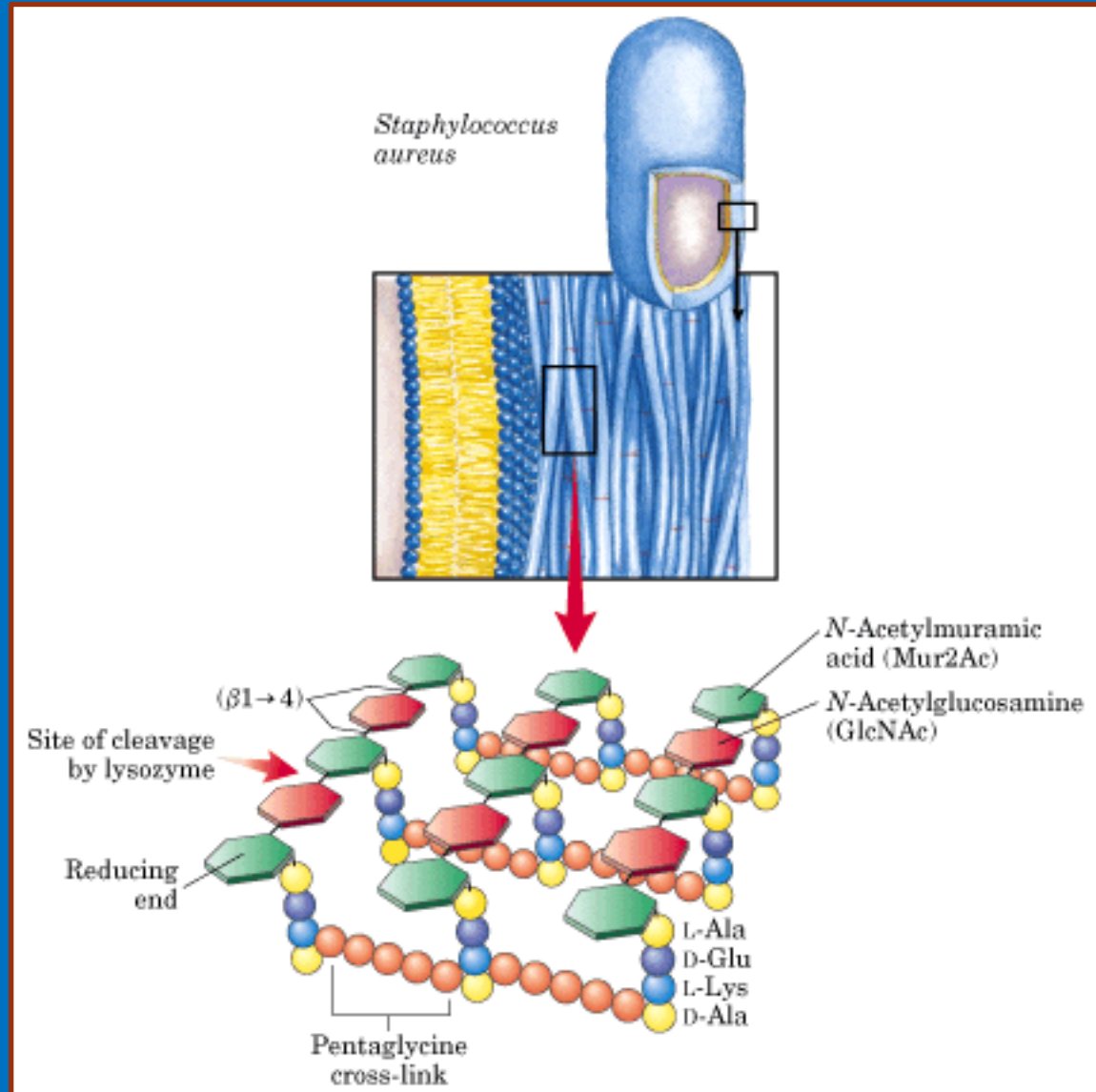
- Por isso, o mercado para produtos com baixa lactose.
- Produtos com baixa ou nenhuma lactose podem ser obtidos tratando-se leite com a enzima lactase.



"It has nothing to do with you, Bessie. It's just that I'm lactose intolerant."

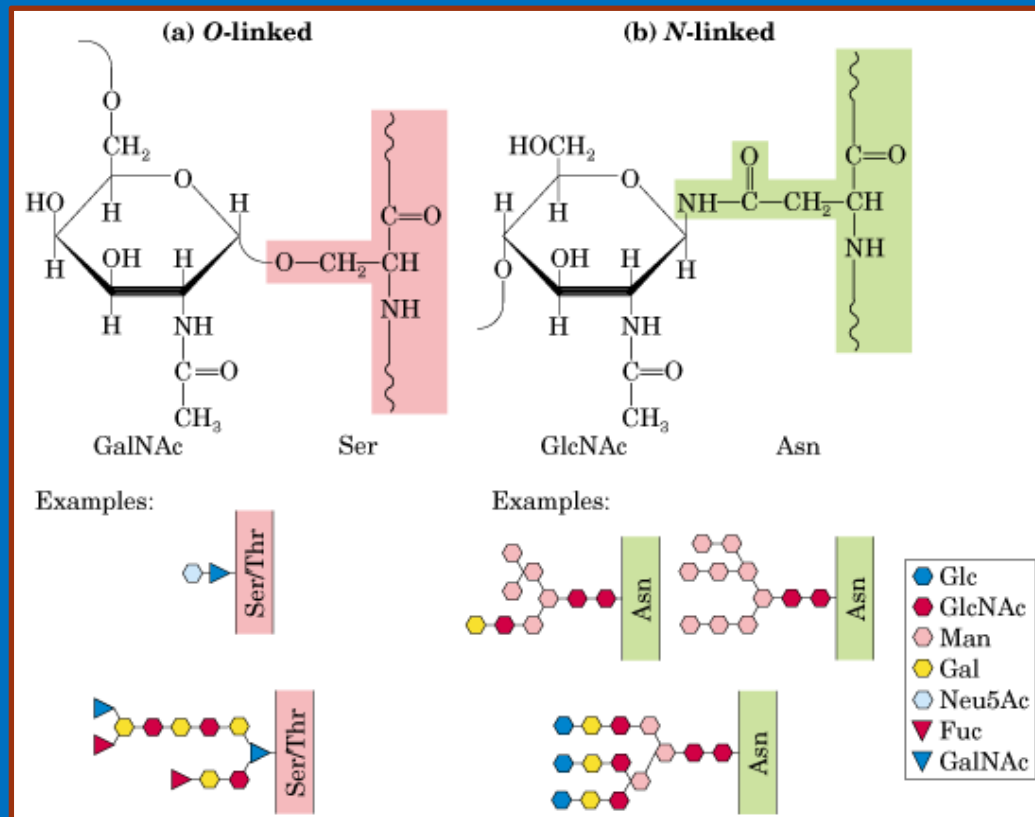
Parede celular

- A parede celular de bactérias e plantas são formadas por carboidratos.
- Dada sua ausência em células de animais e, principalmente, vertebrados, enzimas envolvidas na síntese da parede bacteriana são alvos comuns de antibióticos (p.ex., penicilinas).



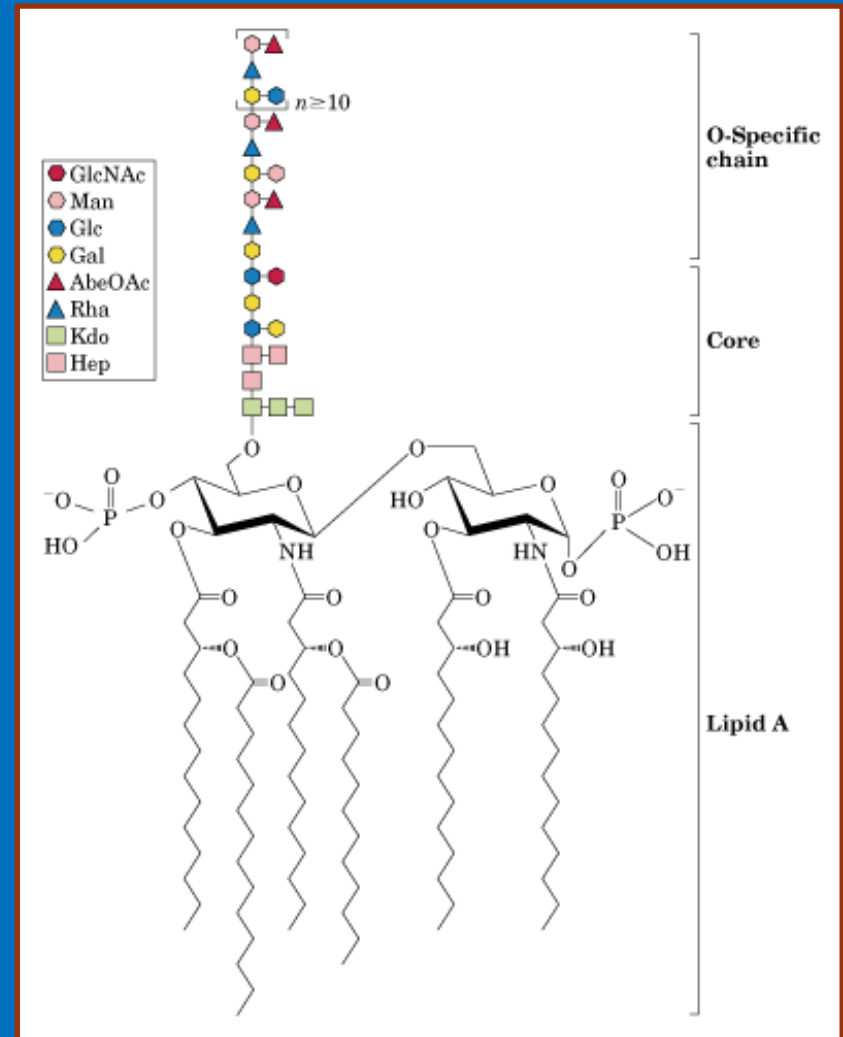
Glicoproteínas

- Proteínas podem ser modificadas para conter algumas moléculas de carboidratos.
- Glicoproteínas podem conter açúcares ligados a resíduos de Serina (O-ligados) ou arparagina (N-ligados).



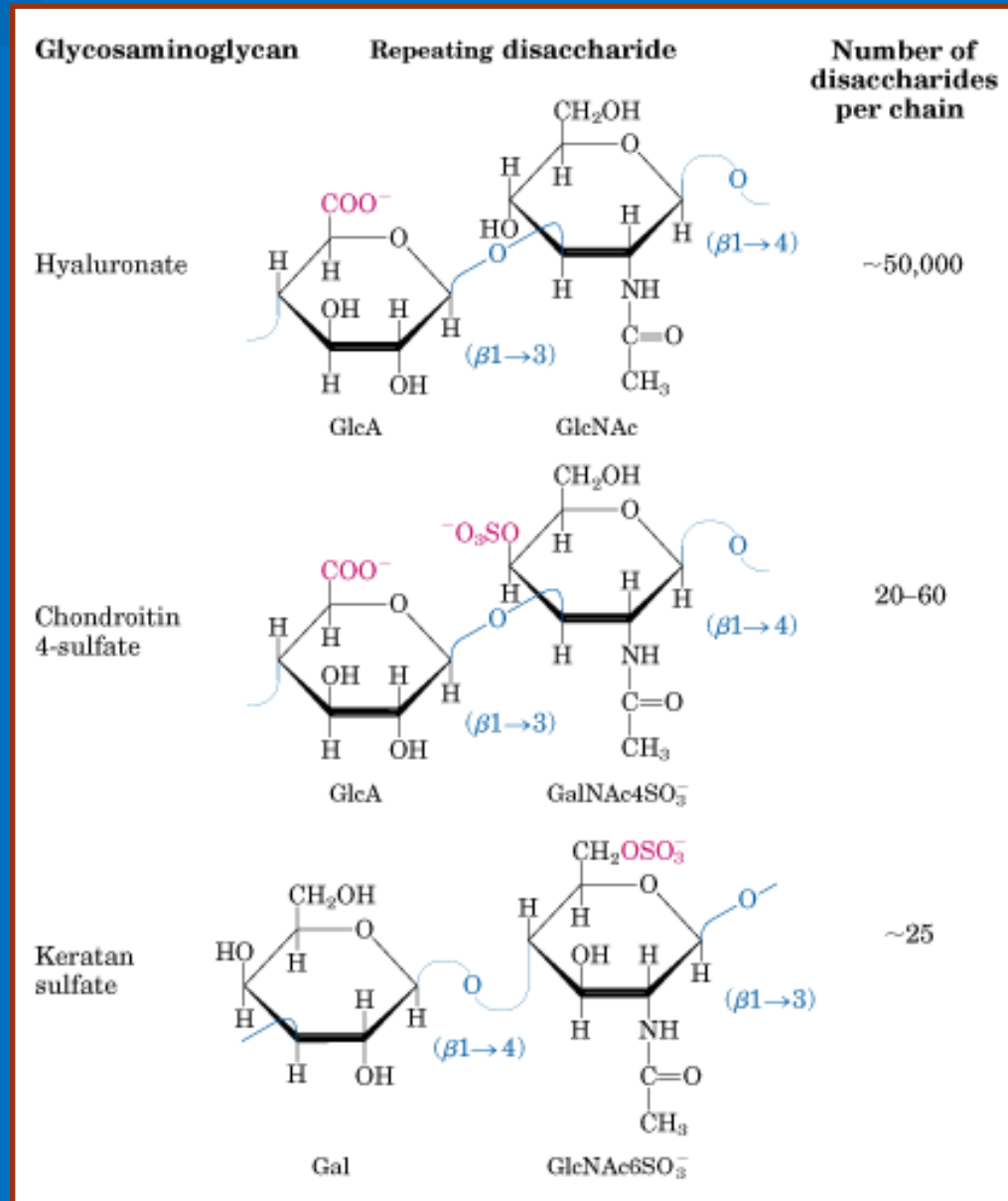
Glicolipídeos

- Lipídeos também podem ser modificados e conter unidades de açúcares.
- Muitos desses glicolipídeos são alvos de anticorpos e parte de uma resposta imune.



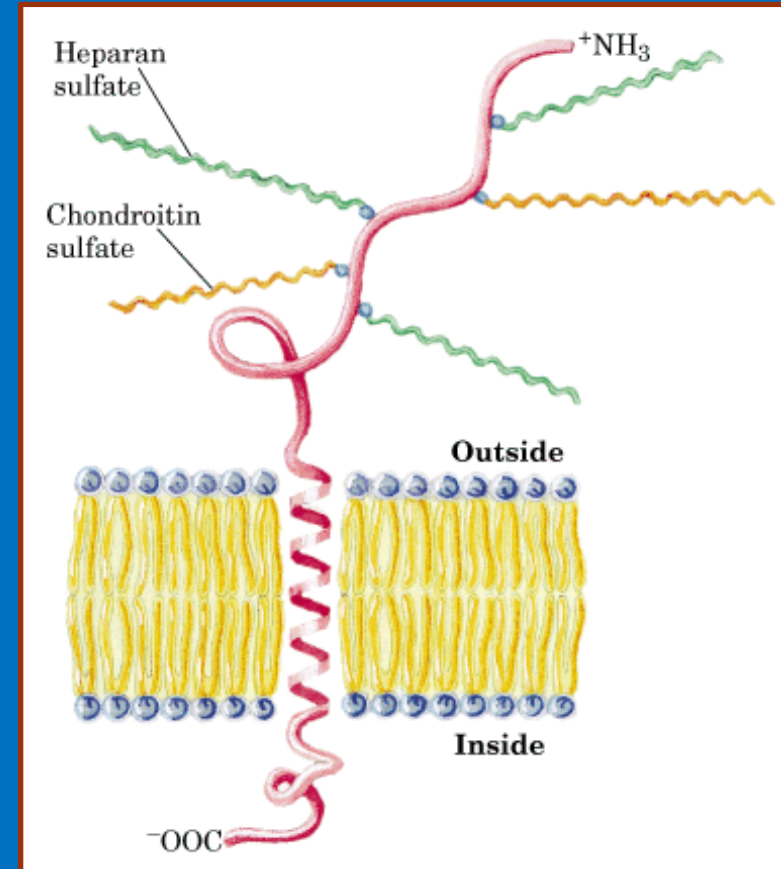
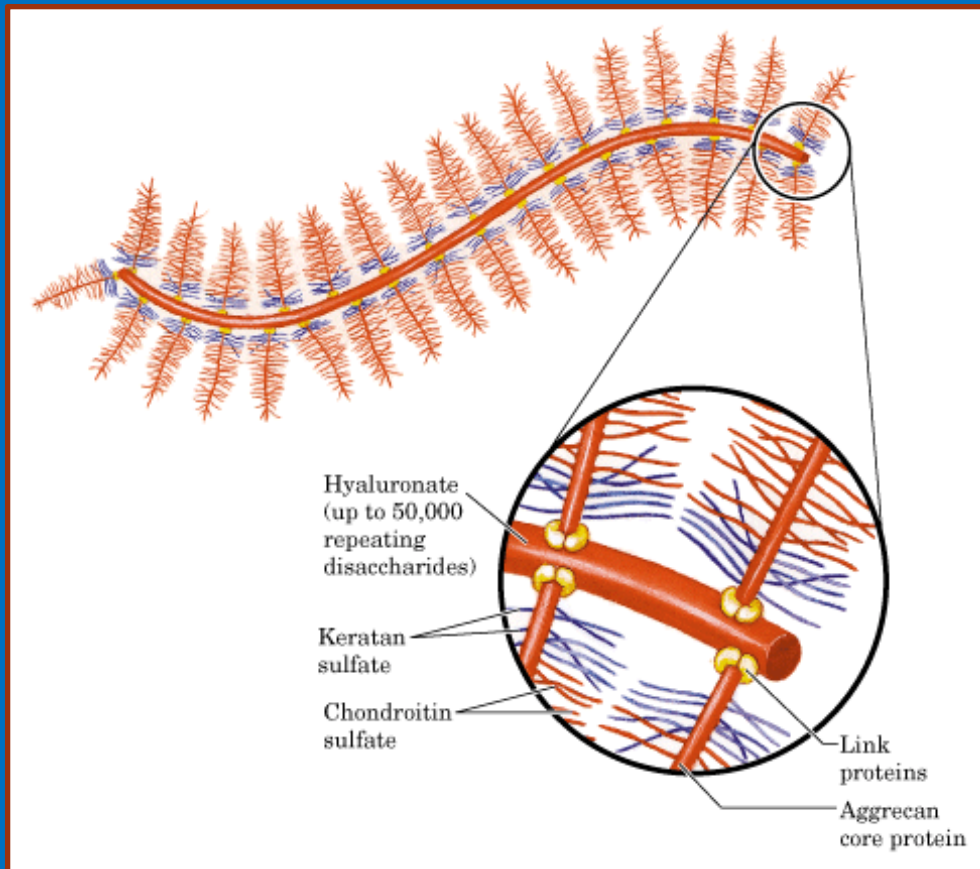
Glicosaminoglicanos

- Glicosaminoglicanas são carboidratos com funções especiais em animais.
- São importantes elementos da matriz extracelular, promovendo a adesão de células ou proteínas.
- Servem ainda como lubrificantes de juntas e mucosas.

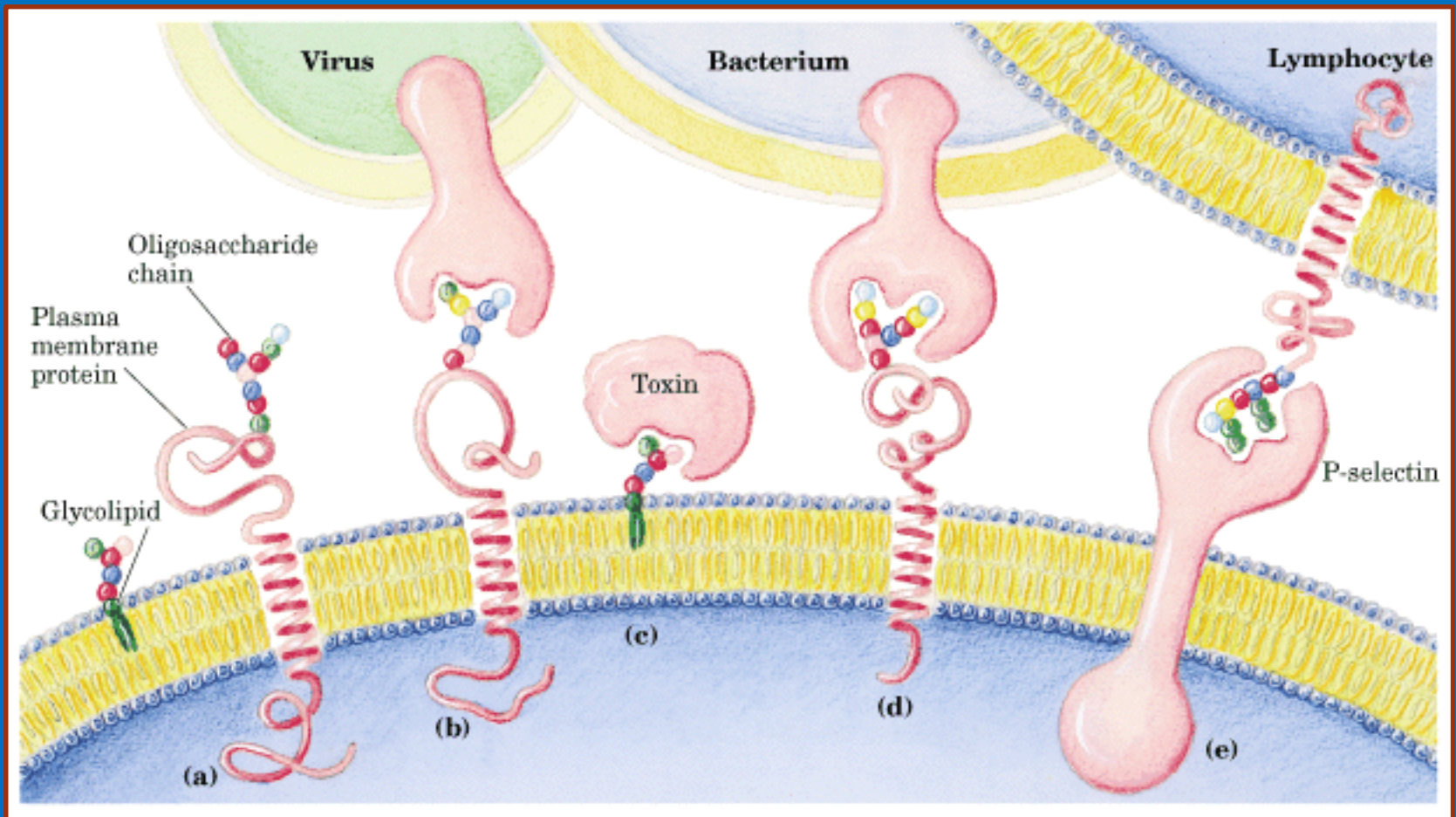


Proteoglicanas

- Proteoglicanas são proteínas ricas em carboidratos.
- Elas têm muitas funções em organismos animais. São encontradas em secreções, mucosas e líquido sinovial, por exemplo, onde têm funções umectantes e lubrificantes.



Carboidratos e o reconhecimento celular



Lectinas

- São proteínas que se ligam a carboidratos de forma específica.

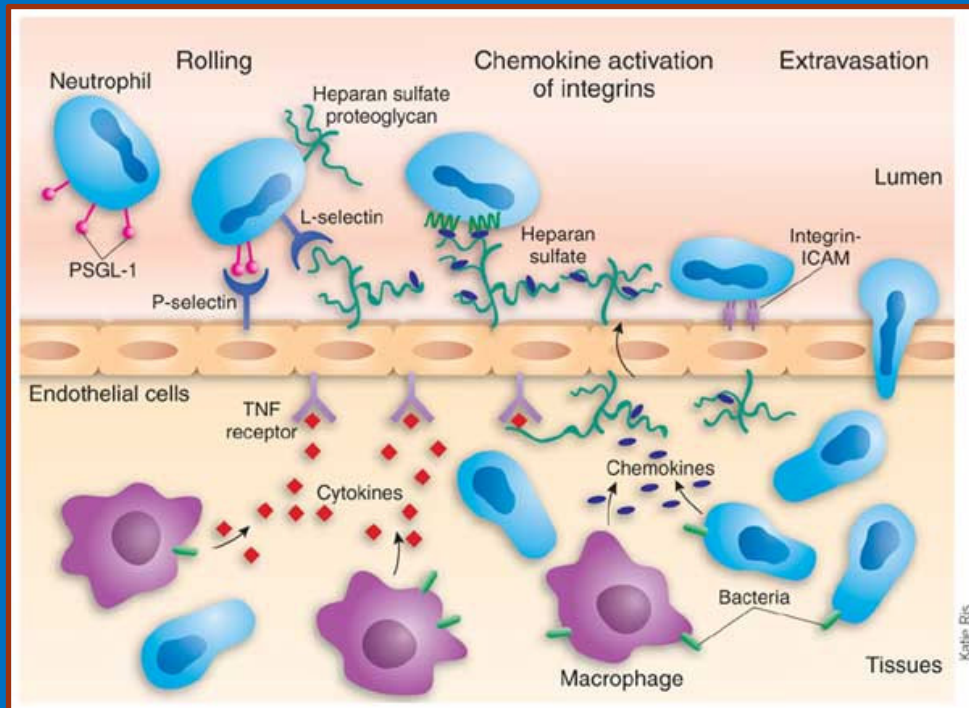


table 9-3

Lectins and the Oligosaccharide Ligands That They Bind

Lectin family and lectin	Abbreviation	Ligand(s)
Plant		
Concanavalin A	ConA	Man α 1—OCH ₃
<i>Griffonia simplicifolia</i> lectin 4	GS4	Lewis b (Le ^b) tetrasaccharide
Wheat germ agglutinin	WGA	Neu5Ac(α 2→3)Gal(β 1→4)Glc GlcNAc(β 1→4)GlcNAc
Ricin		Gal(β 1→4)Glc
Animal		
Galectin-1		Gal(β 1→4)Glc
Mannose-binding protein A	MBP-A	High-mannose octasaccharide
Viral		
Influenza virus hemagglutinin	HA	Neu5Ac(α 2→6)Gal(β 1→4)Glc
Polyoma virus protein 1	VP1	Neu5Ac(α 2→3)Gal(β 1→4)Glc
Bacterial		
Enterotoxin	LT	Gal
Cholera toxin	CT	GM1 pentasaccharide

Source: Weiss, W.I. & Drickamer, K. (1996) Structural basis of lectin-carbohydrate recognition. *Annu. Rev. Biochem.* **65**, 441–473.

- Em plantas, lectinas são importantes na proteção contra a invasão de bactérias e fungos.
- Em animais, também são importantes na proteção contra invasores.
- Participam ainda na migração de células do sistema imune.

Os carboidratos e os grupos sanguíneos



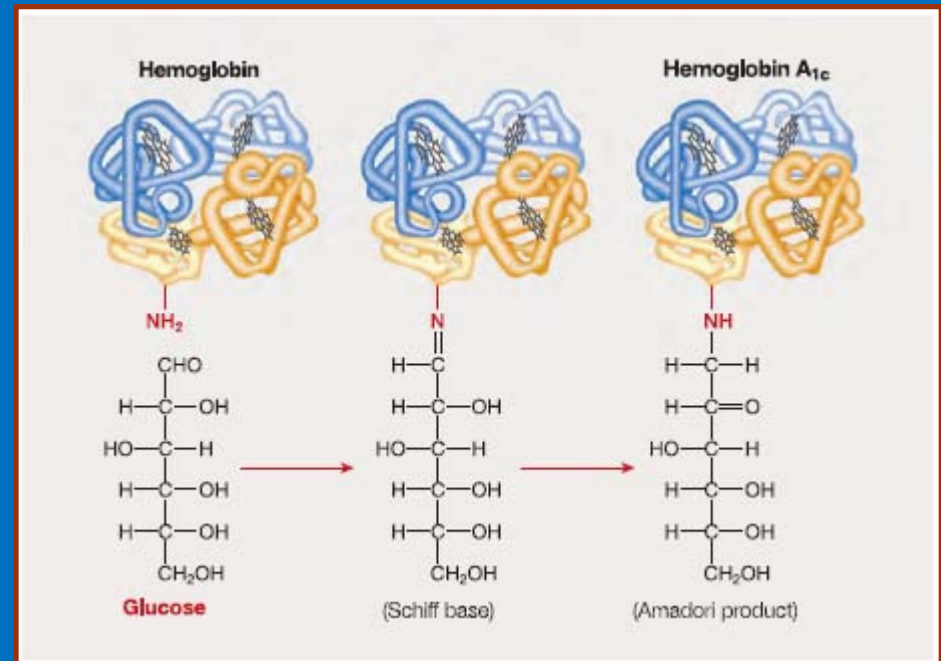
- Açúcares em glicoproteínas e glicolípídeos das células vermelhas (eritrócitos) são responsáveis pelos grupos sanguíneos.
- O principal deles é o ABO.
- Anticorpos produzidos contra esses carboidratos podem destruir hemácias.
- Esses anticorpos são produzidos nos primeiros anos de vida porque bactérias do ambiente e alimentos que ingerimos contêm esses carboidratos.

Antigen	Structure	Minimal determinant structure
H		Fuc- α 1 \rightarrow 2-Gal- β 1-R
B		Gal- α 1 \rightarrow 3-Gal- β 1-R Fuc- α 1 \rightarrow 2
A		GalNAc- α 1 \rightarrow 3-Gal- β 1-R Fuc- α 1 \rightarrow 2

● Gal ● GalNAc ● Fuc ● GlcNAc * : residue could be glucose in case of glycolipids; **yellow shade**: minimal determinant or core structure; **blue arrow**: residue added by blood group gene product; examples of type 1 and 2 core structures are illustrated above but they can vary widely, as they can be assembled on at least six possible types of carbohydrate chains; they can reside on a variety of protein or lipid glycan structures containing branches, repeats, etc.

Hemoglobina glicosilada

- As altas concentrações de glicose encontradas no sangue (5 mM) permitem que reações indesejadas ocorram.
- Uma delas é a glicosilação de moléculas de hemoglobina.
- Aproximadamente 5% de nossa hemoglobina encontra-se glicosilada num indivíduo com níveis normais de glicemia.
- Porém, pessoas com hiperglicemia (p.ex., diabetes mellitus) podem apresentar níveis mais altos de glicosilação.
- Assim, a quantificação da hemoglobina glicosilada permite estimar os índices glicêmicos das 2 últimas semanas de um paciente.



Bibliografia

- Leiam o capítulo 7 (Carboidratos e glicobiologia) do Lehninger – Princípios de Bioquímica

Ou

- Capítulo 6 (Estrutura de carboidratos e lipídios) do livro Bioquímica Básica (Marzzoco e Torres).